

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная Европа

2025, том 15, № 5

Reproductive Health Eastern Europe
International Scientific Journal

2025 Volume 15 Number 5

Натюрморт с букетом в нише и бабочками. Фрагмент. Работа художника Осиаса Берта-Старшего (1580-1624). В своих цветочных натюрмортах часто изображал вазу с цветами в небольшой нише. Бабочки в его работах символизировали спасение и воскрешение. Также сыграл важную роль в развитии жанра "натюрморт-завтрак" как независимого направления в североевропейской живописи. Свои картины художник не датировал и очень редко подписывал.



ISSN 2226-3276 (print)

ISSN 2414-3634 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Лензетто®
17 β -эстрадиол
(1 доза – 1,53 мг)

Трансдермальная
гормональная
система (ТГС)

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ ПРОТИВОПОКАЗАН. РЕКЛАМА.

Гедеон Рихтер ОАО



Сорбифер
Дурулес



СОХРАНИ БАЛАНС

Профилактика Дефицита Железа
1 таб 1 раз в сутки¹

СОРБИФЕР™ ДУРУЛЕС®

■ Уникальный состав²:

- 100 мг элементарного железа Fe2+ в 1 таб Fe2+ напрямую адсорбируется в кишечнике
- +60 мг Аскорбиновой кислоты в 1 таб Vit C – стимулирует усвоения железа и синтез ферритина³

■ Уникальная технология Дурулес® 2

медленное высвобождение Fe2+, без пиковых концентраций

СОРБИФЕР™ ДУРУЛЕС® входит в перечень основных
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ⁴

Лечение ЖДА 2 таб 1 раз в сутки¹

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с железодефицитной анемией» МЗ РБ 2023

2. Из инструкции

3. D.J.R. Lane, D.R. Richardson / Free Radical Biology and Medicine 75 (2014) 69–83.

4. Постановление МЗ РБ 17 февраля 2023 №34

Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению ЛС, согласованной с МЗ РБ 28.12.2021 РУ 4055/99/04/07/09/14/19, бессрочно. ЛС отпускается по рецепту. Рекламный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата создания 30.10.2025.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. При беременности в назначенных дозах применение разрешено. Реклама.

Сорбифер
Дурулес

СОХРАНИ
БАЛАНС!



Сорбифер™ –
единственный Дурулес®,
реализованный через
матрицу высвобождения
железа, быстро
нормализует Ферритин



Адрес производителя: EGIS
Pharmaceuticals PLC, Венгрия,
Kereszturi ut 30-38, 1106 Budapest 30-38.
Адрес и контактные данные для
сообщений о нежелательных явлениях:
Представительство ЗАО
«Фармацевтический завод «Эгис» в РБ:
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А,
Тел. (017) 380-00-80, 227-35-51 (52),
e-mail: info@egis.by



РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ
Восточная
Европа

International Scientific Journal

Reproductive health Eastern Europe
REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E VOSTOCHNAJA EVROPA

rz.recipe.by

2025, том 15, № 5

2025 Volume 15 Number 5

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Беларусь

Беларусь
Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 457 от 16.12.2011 г.

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
БелНПОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Редакция:
Директор Л.А. Евтушенко
Выпускающий редактор Ю.В. Дроздов
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:
220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: rz@recipe.by

Подписка
В каталоге РУП «Белпочта»: индивидуальный индекс – 01235;
ведомственный индекс – 012352

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте rz.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке elibRARY.RU, в базе данных East
View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 31.10.2025
Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 500 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларусь».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Репродуктивное здоровье Восточная Европа»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered
by the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 457 December 16, 2011

Founders:
UE «Professional Editions»,
Belarusian Association of Obstetricians, Gynecologists and
Neonatologists

Editorial office:
Director L. Evtushenko
Commissioning editor Yu. Drozdov
Head of advertising and marketing department M. Koval
Technical editor S. Kaulkin

Address:
112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3, Minsk,
220040, Republic of Belarus
Phones: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: rz@recipe.by

Subscription
In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta":
individual index – 01235; departmental index – 012352

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",
LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on rz.recipe.by, on the
Scientific electronic library elibRARY.RU, in the East View database, in the
electronic library system IPRbooks

For information about purchasing please contact of our office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 31.10.2025
Format 70x100 1/16 (165x240 mm)
Litho
Circulation is 1 500 copies
Order №

Printed in printing house

© "Reproductive health Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2025
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Беларусь

Главный редактор:

Можейко Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия:

Барановская Е.И., д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Бекиш В.Я., д.м.н., профессор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Гутикова Л.В., д.м.н., профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Занько С.Н., д.м.н., профессор, Белорусское медицинское общественное объединение «Репродуктивное здоровье» (Витебск, Беларусь)
Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Зверко В.Л., к.м.н., доцент, Гродненский областной клинический перинатальный центр (Гродно, Беларусь)
Киселева Н.И., д.м.н., профессор, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Курлович И.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Мавричев С.А., д.м.н., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)
Мицкевич Е.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Небишинец Л.М., к.м.н., доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Ниткин Д.М., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Пересада О.А., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Плоцкий А.Р., к.м.н., доцент, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Прибушена О.В., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)
Строцкий А.В., д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Уварова Е.В., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Устинович Ю.А., д.м.н., профессор, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Чуканов А.Н., д.м.н., профессор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Шишико Г.А., д.м.н., профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь)

Россия

Главный редактор:

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия:

Говоров И.Е., секретарь, к.м.н., PhD, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Зазерская И.Е., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Киселева М.В., д.м.н., профессор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии (Москва, Россия)
Паянди Ю.Г., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Рухляда Н.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)
Урманчева А.Ф., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы SCOPUS, РИНЦ, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ
Восточная
Европа

International Scientific Journal

Reproductive health Eastern Europe
REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E VOSTOCHNAJA EVROPA

rz.recipe-russia.ru

2025, том 15, № 5

Основан в 2011 г.

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
18 декабря 2015 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-64064

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор Е.А. Ульрих

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катынское, п. Автозавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: rz@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

Электронная версия журнала доступна на сайте rz.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 31.10.2025

Дата выхода в свет: 10.11.2025

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

Тираж 3 000 экз.

Заказ №

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларусь».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца

Цена свободная

© «Репродуктивное здоровье Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

2025 Volume 15 Number 5

Founded in 2011

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
December 18, 2015
Certificate ПИ № ФС77-64064

Founder and Publisher
LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief E. Ulrich

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye,
Avtoremzavod village, 1A, office 413
phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: rz@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",
LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on rz.recipe-russia.ru,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press 31.10.2025

Release date: 10.11.2025

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

Litho

Circulation is 3 000 copies

Order №

16+

Printed in printing house

The frequency of journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

© "Reproductive health Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Belarus

Editor-in-Chief:

Ludmila F. Mozheyko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Board:

Elena I. Baranovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Vladislav Y. Bekish, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Alexey N. Chukanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Ludmila V. Gutikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Natalia I. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Ivan V. Kurlovich, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center «Mother and child» (Minsk, Belarus)
Sergey A. Mavrichen, Doctor of Medical Sciences, National Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology Named after N. N. Alexandrov (Minsk, Belarus)
Ekaterina A. Mitskevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Larisa M. Nebyshinets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)
Dmitry M. Nitkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)
Olga A. Peresada, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)
Andrey R. Plotsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Olga V. Pribushny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)
Georgy A. Shishko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the El «Belarusian State Medical University» (Minsk, Belarus)
Aleksandr V. Strotsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Yuri A. Ustinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center «Mother and child» (Minsk, Belarus)
Elena V. Uvarova, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Moscow, Russia)
Tatiana N. Zakharenkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Sergei N. Zanko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian Medical Public Association «Reproductive Health» (Vitebsk, Belarus)
Vladimir I. Zverko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Grodno Regional Perinatal Centre (Grodno, Belarus)

Russia

Editor-in-Chief:

Elena A. Ulrikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

Editorial Board:

Igor E. Gvorov, secretary, Candidate of Medical Sciences, PhD, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)
Marina V. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences, Professor, A. Tsyp Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia)
Julia G. Pajanidi, Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Nikolay N. Ruhliada, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)
Adel F. Urmacheva, Doctor of Medical Sciences, Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
Irina E. Zazerskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Peer-reviewed edition

The journal is included into an international scientific databases, SCOPUS, RSCI, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

ФЛУКОНАЗОЛ

ФАРМЛЭНД

Уникальные формы выпуска

150 мг №3, 150 мг №6

для лечения хронического кандидоза

упаковки с лотосом



лечение молочницы



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные эффекты. Для лечения вагинального кандидоза. Применение препарата в период беременности возможно только в случае, если польза от применения превышает потенциальный риск. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД»

Акушерство и гинекология.	
Оригинальные исследования	
Виктор С.А., Васильев С.А., Прилуцкая В.А., Демидова Р.Н., Кунц Н.В. Оценка акушерских и перинатальных осложнений и критерии прогнозирования перинатальных исходов у женщин с сахарным диабетом 2-го типа	583
Быховцова И.В., Ващилина Т.П. Осложнения беременности, ассоциированные с количеством рубцов матки после кесарева сечения	594
Вагабова Ш.Б., Асадова Ш.Ш. Факторы риска развития истмико- цервикальной недостаточности у беременных	602
Волковец Э.Н., Грудницкая Е.Н., Степанова Ю.И., Юрага Т.М. Влияние физических факторов на содержание кортизола в слюне и психоэмоциональный статус женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре	611
Сафарова Г.А. Профиль антифосфолипидных антител и церебрально- плацентарное соотношение у беременных с ранней и поздней задержкой развития плода	623
Мороз Н.В., Борейко У.Г., Лакотко Н.Н. Новые подходы в комплексном лечении хронического эндометрита как причины бесплодия и невынашивания с применением радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочным введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Пилотное исследование	633
Гутикова Л.В. Эффективность применения комбинации стрептокиназы и стрептодорназы у женщин после вагинопластики	645
Насирова З.А.	
Влияние обильных менструальных кровотечений на течение беременности, родов и состояние новорожденного: анализ факторов риска и акушерских осложнений	654
Захаренкова Т.Н., Приходько А.Н., Гатальская А.В., Балашова В.Г. Диагностическая роль рН-метрии вагинальной жидкости при различных состояниях в акушерстве и гинекологии	665
Гутикова Л.В. Эстетролсодержащий контрацептив как средство первого выбора для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность	679
Обзоры	
Грудницкая Е.Н. Современный подход к гормональной терапии обильных маточных кровотечений	688
Можейко Л.Ф. Современные стратегии эффективности менопаузальной гормональной терапии при эстрогендефицитных состояниях	699
Семенова Е.А., Хисамиева Р.И., Кудрявцева Я.С., Данилова Д.В., Кагало А.А. Гормональный дисбаланс как фактор развития хронического простатита: механизмы и перспективы терапии	708
Иванишкина-Кудина О.Л. Back-up, или роль мио-инозитола в сохранении fertильности	717
Клинический случай	
Маджарова О.А., Тищурова Т.В., Эйдельштейн И.А., Абельская И.С., Карпов И.А., Романов А.В., Козлов Р.С. Клинический случай неуспеха терапии персистирующей микроплазменной инфекции, обусловленной <i>Mycoplasma genitalium</i> , с выявленной лекарственной устойчивостью к макролидам и фторхинолонам	725

Obstetrics and Gynecology.	
Original Research	
<i>Viktor S., Vasilyev S., Prylutskaya V., Demidova R., Kunz N.</i>	
Assessment of Obstetric and Perinatal Complications and Criteria for Predicting Perinatal Outcomes in Women with Type 2 Diabetes Mellitus	584
<i>Iryna V. Bykhovtsova, Tatiana P. Vashchilina</i>	
Pregnancy Complications Associated with the Number of Uterine Scars After Caesarean Section	594
<i>Vagabova Sh., Asadova Sh.</i>	
Risk Factors for the Development of Isthmic-Cervical Insufficiency in Pregnant Women	603
<i>Volkovets E., Grudnitskaya E., Stepanova Yu., Yuraga T.</i>	
Influence of Physical Factors on the Content of Cortisol in Saliva and Psychoemotional Status of Women with a Non-Developing Pregnancy in the First Trimester	612
<i>Safarova G.</i>	
The Profile of Antiphospholipid Antibodies and the Cerebroplacental Ratio in Pregnant Women with Early and Late Fetal Growth Restriction	624
<i>Moroz N., Boreiko U., Lakotko N.</i>	
New Approaches in the Complex Treatment of Chronic Endometritis as a Cause of Infertility and Miscarriage Using Radiofrequency Therapy in Combination with Intrauterine Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. Pilot Study	634
<i>Gutikova L.</i>	
Efficiency of the Use of a Combination of Streptokinase and Streptodornase in Women after Vaginoplasty	646
<i>Nasirova Z.</i>	
The Impact of Heavy Menstrual Bleeding on Pregnancy, Childbirth, and Neonatal Outcomes: Analysis of Risk Factors and Obstetric Complications	653
<i>Zakharenkova T., Prikhodko A., Gatalskaya A., Balashova V.</i>	
Diagnostic Role of pH-Metry of Vaginal Discharge in Various Conditions in Obstetrics and Gynecology	667
<i>Gutikova L.</i>	
Estetrol-Containing Contraceptive as a First-Choice Contraceptive for Sexually Active Women Not Planning Pregnancy	680
Reviews	
<i>Grudnitskaya E.</i>	
A Modern Approach to Hormone Therapy of Heavy Uterine Bleeding	688
<i>Mozheiko L.</i>	
Strategies for the Effectiveness of Menopausal Hormone Therapy in Estrogen-Deficient Conditions	699
<i>Semenova E., Khisamieva R., Kudryavtseva Ya., Danilova D., Kagalo A.</i>	
Hormonal Imbalance as a Factor in the Development of Prostatitis: Mechanisms and Therapeutic Perspectives	709
<i>Ivaniskina-Kudina O.</i>	
Back-up, or the Role of Myo-Inositol in Maintaining Fertility	717
Clinical Case	
<i>Majarova O., Tishurova T., Eidelstein I., Abelskaya I., Karpov I., Romanov A., Kozlov R.</i>	
A Clinical Case of Treatment Failure of Persistent Mycoplasma Infection Caused by Mycoplasma genitalium with Identified Drug Resistance to Macrolides and Fluoroquinolones	726



Виктор С.А.¹ , Васильев С.А.¹, Прилуцкая В.А.², Демидова Р.Н.¹, Кунц Н.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Оценка акушерских и перинатальных осложнений и критерии прогнозирования перинатальных исходов у женщин с сахарным диабетом 2-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Виктор С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста; Васильев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Прилуцкая В.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование; Демидова Р.Н. – сбор материала, обработка материала; Кунц Н.В. – сбор материала, обработка материала.

Подана: 11.08.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: wiktor.svetlana@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить акушерские и перинатальные осложнения и критерии прогнозирования перинатальных исходов у беременных женщин с СД 2-го типа в современных условиях оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. Сформированы группы исследования: 38 беременных женщин с СД 2-го типа и 114 беременных женщин без нарушений углеводного обмена.

Результаты. СД 2-го типа является установленным предиктором акушерских (маловодие (ОШ 5,61 (95% ДИ 1,27–24,71), $p=0,024$), многоводие (ОШ 7,79 (95% ДИ 2,46–24,61), $p=0,001$), внутриутробная гипоксия плода (ОШ 2,3 (95% ДИ 1,01–5,23), $p=0,043$), оперативное родоразрешение (ОШ 4,47 (95% ДИ 1,74–11,53), $p=0,003$)) и перинатальных осложнений (фетальная макросомия (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,21–12,19), $p<0,001$), крупновесный к сроку гестации новорожденный (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,37–11,37), $p<0,001$), непропорционально развитый новорожденный (ОШ 14,22 (95% ДИ 4,70–43,04), $p<0,001$), необходимость в респираторной поддержке (ОШ 17,12 (95% ДИ 1,93–151,74), $p<0,001$), перевод в ОИТР (ОШ 14,93 (95% ДИ 3,01–74,04), $p<0,001$) или на 2-й этап выхаживания (ОШ 21,02 (95% ДИ 7,73–57,12), $p<0,001$)) в раннем неонатальном периоде. Риск неблагоприятных перинатальных осложнений у женщин с сахарным диабетом 2-го типа ассоциирован с наличием коморбидных состояний. Хроническая артериальная гипертензия снижает вероятность формирования избыточного роста плода (фетальная макросомия (ОШ 0,10 (95% ДИ 0,04–0,27), $p<0,001$), крупновесный к сроку гестации новорожденный (ОШ 0,14 (95% ДИ 0,05–0,37), $p<0,001$), непропорционально развитый новорожденный (ОШ 0,04 (95% ДИ 0,01–0,13), $p<0,001$)), однако увеличивает риск респираторных нарушений с необходимостью в респираторной поддержке (ОШ 26,08 (95% ДИ 2,52–269,33), $p<0,001$) и переводе новорожденного в ОИТР (ОШ 25,45 (95% ДИ 4,41–146,91), $p<0,001$). Установленные целевые значения гликированного гемоглобина у женщин с СД 2-го типа (для прогнозирования крупновесного к сроку гестации новорожденного – 5,94% (AUC 0,79, Se 94,4%,

Sp 72,7%), непропорционально развитого новорожденного – 6,05% (AUC 0,74, Se 100%, Sp 58,8%)) соответствуют международным рекомендациям (ADA, 2025).

Заключение. Исследование обосновывает необходимость раннего вмешательства (прегравидарная подготовка, строгий гликемический контроль (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,0%), ранняя диагностика коморбидной патологии и мультидисциплинарное ведение беременности) для улучшения перинатальных исходов у женщин с СД 2-го типа.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 2-го типа, фетальная макросомия, новорожденный

Viktor S.¹✉, Vasilyev S.¹, Prylutskaya V.², Demidova R.¹, Kunz N.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Assessment of Obstetric and Perinatal Complications and Criteria for Predicting Perinatal Outcomes in Women with Type 2 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Viktor S. – study concept and design, collection of materials, material processing, writing the text; Vasilyev S. – study concept and design, editing; Prylutskaya V. – study concept and design, material processing, editing; Demidova R. – collection of materials, material processing; Kunz N. – collection of materials, material processing.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: wiktorsvetlana@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate obstetric and perinatal complications and criteria for predicting perinatal outcomes in pregnant women with type 2 diabetes mellitus in modern conditions of medical care.

Materials and methods. The study groups were formed: 38 pregnant women with type 2 diabetes and 114 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders.

Results. Type 2 diabetes is an established predictor of obstetric (oligohydramnios (OR 5.61 (95% CI 1.27–24.71), p=0.024), polyhydramnios (OR 7.79 (95% CI 2.46–24.61), p=0.001), intrauterine fetal hypoxia (OR 2.3 (95% CI 1.01–5.23), p=0.043), operative delivery (OR 4.47 (95% CI 1.74–11.53), p=0.003)) and perinatal complications (fetal macrosomia (OR 5.19 (95% CI 2.21–12.19), p<0.001), large-for-gestational-age newborn (OR 5.19 (95% CI 2.37–11.37), p<0.001), disproportionately developed newborn (OR 14.22 (95% CI 4.70–43.04), p<0.001), need for respiratory support (OR 17.12 (95% CI 1.93–151.74), p<0.001), transfer to the intensive care unit (OR 14.93 (95% CI 3.01–74.04), p<0.001) or to the 2nd stage of nursing (OR 21.02 (95% CI 7.73–57.12), p<0.001) in the early neonatal period). The risk of adverse perinatal complications in women with type 2 diabetes mellitus is associated with the presence of comorbid conditions. Chronic arterial hypertension reduces the probability of development of excessive growth of the fetus (fetal macrosomia (OR 0.10 (95% CI 0.04–0.27), p<0.001), large-for-gestational-age newborn (OR 0.14 (95% CI 0.05–0.37), p<0.001),



disproportionately developed newborn (OR 0.04 (95% CI 0.01–0.13), $p<0.001$), but increases the risk of respiratory disorders with the need for respiratory support (OR 26.08 (95% CI 2.52–269.33), $p<0.001$) and transfer of the newborn to the intensive care unit (OR 25.45 (95% CI 4.41–146.91), $p<0.001$). Established target values of glycated hemoglobin in women with type 2 diabetes (for predicting a large-for-gestational-age newborn – 5.94% (AUC 0.79, Se 94.4%, Sp 72.7%), a disproportionately developed newborn – 6.05% (AUC 0.74, Se 100%, Sp 58.8%), comply with international recommendations (ADA, 2025).

Conclusion. The study substantiates the need for early intervention (pregravid preparation, strict glycemic control (target glycated hemoglobin level less than 6.0%), early diagnosis of comorbid pathology and multidisciplinary pregnancy management) to improve perinatal outcomes in women with type 2 diabetes.

Keywords: pregnancy, type 2 diabetes, fetal macrosomia, newborn

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа у женщин во время беременности растет во всем мире параллельно с эпидемией ожирения [1, 2]. В Республике Беларусь с 2010 года количество родоразрешенных женщин с СД 2-го типа увеличилось с 0,017% (18 случаев) до 0,110% (70 случаев) в 2023 году (в 6 раз) (рис. 1). Эта тенденция связана со следующими ключевыми факторами:

- рост распространенности ожирения среди женщин детородного возраста: ожирение, особенно абдоминальное, способствует развитию инсулиновезистентности – ключевого патогенетического механизма СД 2-го типа;
- тенденция к увеличению среднего возраста рождения первого ребенка после 30–35 лет: с возрастом увеличивается инсулиновезистентность и риск развития СД 2-го типа;
- улучшение диагностики СД 2-го типа: повышение осведомленности врачей, использование более чувствительных критериев и внедрение рекомендаций по скринингу СД 2-го типа, особенно у женщин с факторами риска;
- доступность экстракорпорального оплодотворения: широкое применение методов вспомогательных репродуктивных технологий позволяет забеременеть женщинам с ожирением и СД 2-го типа, часто страдающим бесплодием.

По данным ограниченного числа публикаций в отечественной и зарубежной литературе, СД 2-го типа у беременных ассоциирован с повышенным риском как материнских, так и перинатальных осложнений [3]. Частота осложнений у женщин с СД 2-го типа сопоставима с таковой при СД 1-го типа, несмотря на менее выраженные нарушения гликемии [2, 4, 5]. По данным систематического обзора и метаанализа (Balsells M. et al., 2009), риск перинатальной смертности выше у женщин с СД 2-го типа (ОШ 1,50, (95% ДИ 1,15–1,96)) на фоне более низких значений гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с СД 1-го типа [6].

Среди факторов, влияющих на частоту акушерских и перинатальных осложнений, у женщин с СД 2-го типа выделяют: недостаточный гликемический контроль, ожирение, сопутствующую хроническую артериальную гипертензию, наличие микрососудистых осложнений, а также несоблюдение рекомендаций по ведению беременности (контроль массы тела, артериального давления, своевременное назначение

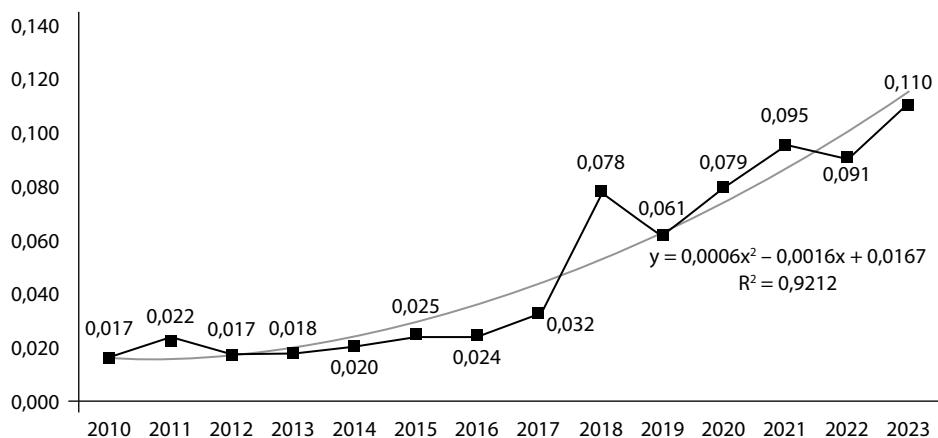


Рис. 1. Динамика заболеваемости (%) СД 2-го типа у беременных женщин в Республике Беларусь с 2010 по 2023 г.

Fig. 1. Dynamics of incidence (%) of type 2 diabetes in pregnant women in the Republic of Belarus from 2010 to 2023

малых доз аспирина для профилактики преэклампсии) [2, 7, 8]. По данным Bashir M. et al. (2019), уровень HbA1c у женщин с СД 2-го типа в первом триместре ассоциирован с повышенным риском развития крупновесного к сроку гестации новорожденного (ОШ 1,17 (95% ДИ 1,01–1,36)), преэклампсии (ОШ 1,26 (95% ДИ 1,02–1,54)), неонатальной гипогликемии (ОШ 1,32 (95% ДИ 1,10–1,60)) и госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) для новорожденных (ОШ 1,32 (95% ДИ 1,10–1,60)); в третьем триместре – с повышенным риском развития крупновесного к сроку гестации новорожденного (ОШ 1,53 (95% ДИ 1,13–2,10)) и кесарева сечения (ОШ 1,37 (95% ДИ 1,01–1,87)). Ожирение, являясь коморбидным состоянием для СД 2-го типа, также влияло на исход беременности и родов: ИМТ до беременности ассоциировался с повышенным риском развития крупновесного к сроку гестации новорожденного (ОШ 1,04 (95% ДИ 1,00–1,08)), фетальной макросомии (ОШ 1,06 (95% ДИ 1,00–1,12)) и кесарева сечения (ОШ 1,05 (95% ДИ 1,01–1,09)) [9].

Таким образом, на фоне роста распространенности СД 2-го типа у беременных женщин приобретает особое значение изучение влияния СД 2-го типа на течение беременности и внутриутробный рост плода у данной категории пациентов. Систематизация данных об акушерских и перинатальных осложнениях при СД 2-го типа позволит не только улучшить прогноз для матери и ребенка, но и сформировать эффективную стратегию медицинского наблюдения данной группы пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить акушерские и перинатальные осложнения и критерии прогнозирования перинатальных исходов у беременных женщин с сахарным диабетом 2-го типа в современных условиях оказания медицинской помощи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были сформированы группы исследования, в которые вошли беременные женщины, получавшие медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"» (в соотношении 1:3):

- группа 1 – 38 беременных женщин с СД 2-го типа;
- группа 2 – 114 беременных женщин без нарушений углеводного обмена.

Критериями включения в группы являлись: самостоятельно наступившая однoplодная беременность, родоразрешение в сроке 37/0 недель гестации и более; отсутствие диагностированных хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, а также отсутствие онкологических заболеваний и соматических заболеваний в стадии декомпенсации у женщин.

В группах исследования был проведен анализ анамнестических, антропометрических, клинических данных, включая наличие сопутствующих коморбидных состояний; определены акушерские и перинатальные осложнения, ассоциированные с СД 2-го типа. При оценке антропометрических показателей новорожденных детей определяли: долю макросомных (4000 г и более при рождении) младенцев, крупновесных (масса тела соответствует 90-му центилю и более относительно срока беременности и пола) и маловесных (масса тела менее 10-го центиля относительно срока беременности и пола) младенцев к сроку гестации, пропорциональность развития новорожденных (с помощью масса-ростового индекса (MRI) и его центильной оценки относительно срока гестации и пола новорожденного с использованием онлайн-калькулятора INTERGROWTH-21st [10]).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием программы Statistica 10. Поскольку распределение некоторых признаков в группах исследования отличалось от нормального (с учетом критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна – Уитни (U), для сопоставления трех и более независимых выборок – непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Для оценки влияния анализируемых факторов на акушерские и перинатальные исходы рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для определения диагностического порога выполнили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), 95% ДИ с расчетом чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результатов теста. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$ [11, 12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные женщины с СД 2-го типа (36 (31–39) лет) были статистически значимо старше, чем женщины без нарушений углеводного обмена (30 (26–35) лет, $p<0,001$). Пациентки групп исследования были сопоставимы по росту (168 (164–170) см и 167 (164–170) см соответственно, $p=0,604$), однако различались по массе тела (98 (84–117) кг и 62 (58–71) кг, $p<0,001$) и индексу массы тела до беременности (34,8 (32,0–42,7) кг/м² и 22,3 (20,4–25,0) кг/м², $p<0,001$). У всех женщин с СД 2-го типа до беременности ИМТ был выше 25,0 кг/м²: соответствовал избытку массы тела в 6 (15,8%) случаях или ожирению в 32 (84,2%) случаях (рис. 2). Ожирение является коморбидным состоянием для СД 2-го типа и регистрировалось статистически значимо чаще у женщин в группе 1 (84,2% против 7,0%, ОШ 7,67 (95% ДИ 22,83–218,75), $p<0,001$) по сравнению с группой 2.

При анализе сопутствующей соматической и гинекологической патологии (рис. 3) у женщин с СД 2-го типа чаще диагностировались хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) (ОШ 13,09 (95% ДИ 4,61–37,2), $p<0,001$), заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ 5,07 (95% ДИ 2,12–12,09), $p<0,001$) и миома матки (ОШ 4,17 (95% ДИ 1,54–11,24), $p<0,001$).

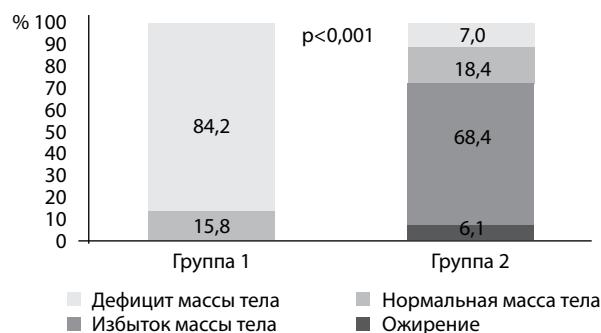


Рис. 2. Распределение женщин групп исследования по ИМТ до беременности
Fig. 2. Distribution of women in the study groups by BMI before pregnancy

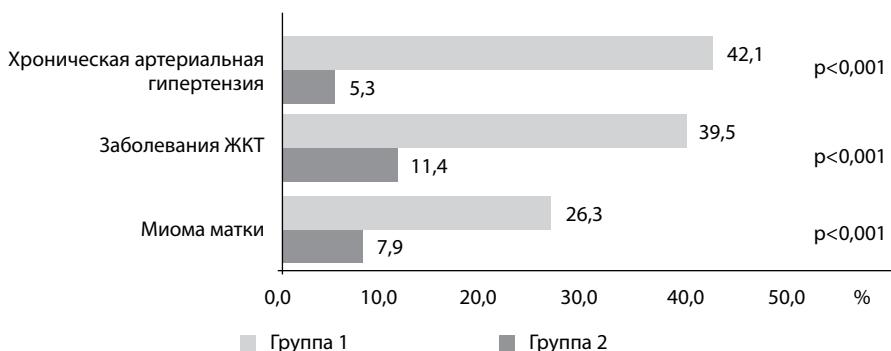


Рис. 3. Сопутствующая соматическая и гинекологическая патология, имевшая статистически значимые различия, у беременных женщин групп исследования
Fig. 3. Concomitant somatic and gynecological pathology (with statistically significant differences) in pregnant women in the study groups



Женщины в группе 1 чаще были повторнобеременными (ОШ 5,17 (95% ДИ 1,49–17,94), $p=0,004$) и повторнородящими (ОШ 3,50 (95% ДИ 1,48–8,28), $p=0,003$) по сравнению с женщинами группы 2. Особенности течения беременности и родоразрешения, а также акушерские и перинатальные осложнения представлены в табл. 1.

У беременных женщин с СД 2-го типа статистически значимо чаще регистрировались маловодие (ОШ 5,61 (95% ДИ 1,27–24,71), $p=0,024$), многоводие (ОШ 7,79 (95% ДИ 2,46–24,61), $p=0,001$), а также ультразвуковые и (или) кардиотокографические признаки внутриутробной гипоксии плода (ОШ 2,3 (95% ДИ 1,01–5,23), $p=0,043$).

У пациенток группы 1 в большинстве случаев (32 (84,2%)) родоразрешение выполнялось путем операции кесарева сечения (ОШ 4,47 (95% ДИ 1,74–11,53), $p=0,003$). Показаниями для оперативного родоразрешения являлись: послеоперационный рубец матки (15 (39,5%) случаев в группе 1 и 22 (19,3%) случая в группе 2, $p<0,001$); наличие соматической или гинекологической патологии, при которой рекомендовано оперативное родоразрешение (5 (13,2%) и 10 (8,8%) случаев, $p=0,638$); экстренное кесарево сечение в родах по причине дистресса плода или аномалий родовой деятельности (4 (10,5%) и 22 (19,3%) случая, $p=0,319$); плодово-тазовая диспропорция (4 (10,5%) и 1 (0,9%) случай, $p=0,014$); неправильное положение и предлежание плода (2 (5,3%) и 6 (5,3%) случаев, $p=1,000$); хроническая фетоплацентарная недостаточность (2 (5,3%) и 1 (0,9%) случай, $p=0,154$). Статистически значимо чаще в группе 1 по сравнению с группой 2 как показание к оперативному родоразрешению регистрировались послеоперационный рубец матки (ОШ 2,73 (95% ДИ 1,23–6,07)) и плодово-тазовая диспропорция (ОШ 13,29 (95% ДИ 1,44–122,97)).

В группах исследования все беременности были доношенными (согласно критериям включения в исследование), однако при наличии СД 2-го типа женщины родоразрешались в среднем на 8 дней раньше по сравнению с группой 2 (267 (262–270)

Таблица 1
Особенности течения беременности и родоразрешения, а также акушерские и перинатальные осложнения у пациенток групп исследования, абс. число (%)
Table 1
Features of the course of pregnancy and delivery, as well as obstetric and perinatal complications in patients of the study groups, absolute number (%)

Показатель	Группа 1, n=38	Группа 2, n=114	p
Оперированная матка	15 (39,5)	15 (13,2)	<0,001
Анемия беременных	16 (42,1)	44 (38,6)	0,701
Отеки беременных	14 (36,8)	24 (21,1)	0,052
Гестационная артериальная гипертензия	4 (10,5)	11 (9,6)	0,875
Презклампсия	2 (5,3)	1 (0,9)	0,154
Признаки внутриутробной гипоксии плода	13 (34,2)	21 (18,4)	0,043
Маловодие	5 (13,2)	3 (2,6)	0,024
Многоводие	10 (26,3)	5 (4,4)	0,001
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3 (7,9)	8 (7,0)	1,000
Индукция родовой деятельности	5 (13,2)	22 (19,3)	0,540
Метод родоразрешения:			
– через естественные родовые пути	6 (15,8)	49 (44,1)	0,003
– кесарево сечение	32 (84,2)	62 (55,9)	

дней и 275 (271–280) дней соответственно, $p<0,001$). Характеристика новорожденных детей групп исследования представлена в табл. 2.

Новорожденные дети групп исследования были сопоставимы по полу, длине тела и окружности головы ($p>0,05$) и статистически значимо отличались по антропометрическим показателям, характеризующим избыточный рост плода. У младенцев от матерей с СД 2-го типа были больше масса тела при рождении (3655 (3360–4330) г против 3500 (3250–3790) г, $p=0,015$), МРИ (7,0 (6,4–7,9) кг/м и 6,6 (6,2–7,0) кг/м, $p=0,006$), центильная оценка МРИ (83,6 (57,0–98,9) и 52,1 (30,6–76,4), $p<0,001$) и окружность груди (35 (33–36) см и 34 (33–35) см, $p=0,009$). В группе 1 статистически значимо чаще наблюдались: фетальная макросомия (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,21–12,19)), крупновесный к сроку гестации (ОШ 5,19 (95% ДИ 2,37–11,37)) и непропорционально развитый новорожденный (ОШ 14,22 (95% ДИ 4,70–43,04)), необходимость в респираторной поддержке (ОШ 17,12 (95% ДИ 1,93–151,74)) и перевод в ОИТР (ОШ 14,93 (95% ДИ 3,01–74,04)) или на 2-й этап выхаживания (ОШ 21,02 (95% ДИ 7,73–57,12)) в раннем неонатальном периоде.

С учетом высокой частоты сопутствующей ХАГ (42,1%) у женщин с СД 2-го типа представляет интерес влияние данной коморбидности на перинатальные исходы (табл. 3).

Согласно данным, представленным в табл. 3, антропометрические показатели выше у новорожденных от матерей с СД 2-го типа без сопутствующей ХАГ (масса тела 4125 (3520–4330) г, $p_{(1 \text{ без ХАГ} - 2)}=0,002$; МРИ 7,5 (6,6–7,9) кг/м, $p_{(1 \text{ без ХАГ} - 2)}<0,001$;

Таблица 2
Характеристика новорожденных детей групп исследования, $Me (Q_1-Q_3)$ или абс. число (%)
Table 2
Characteristics of newborns of study groups, $Me (Q_1-Q_3)$ or absolute number (%)

Показатель	Группа 1, $n=38$	Группа 2, $n=114$	p
Пол:			
– мужской	13 (34,2)	55 (48,2)	
– женский	25 (65,8)	59 (51,8)	0,132
Масса тела, г	3655 (3360–4330)	3500 (3250–3790)	0,015
Длина тела, см	54 (51–56)	53 (52–55)	0,414
МРИ, кг/м	7,0 (6,4–7,9)	6,6 (6,2–7,0)	0,006
МРИ, центили	83,6 (57,0–98,9)	52,1 (30,6–76,4)	<0,001
Окружность головы, см	35 (35–37)	35 (34–36)	0,328
Окружность груди, см	35 (33–36)	34 (33–35)	0,009
Фетальная макросомия	16 (42,1)	14 (12,3)	<0,001
Крупновесный к сроку гестации	23 (60,5)	26 (22,8)	<0,001
Маловесный к сроку гестации	1 (2,6)	0	0,250
Непропорционально развитый	15 (39,5)	5 (4,4)	<0,001
7 баллов и менее на 1-й минуте по шкале Апгар	2 (5,3)	0	0,061
Необходимость в респираторной поддержке	5 (13,2)	0	<0,001
Маршрутизация новорожденных детей в раннем неонатальном периоде:			
– перевод в ОИТР	8 (21,0)	2 (1,8)	
– перевод на 2-й этап выхаживания	22 (57,9)	7 (6,1)	
– выписка домой из роддома	8 (21,0)	105 (92,1)	<0,001

Таблица 3

Перинатальные исходы у беременных женщин с СД 2-го типа в зависимости от наличия ХАГ, Me (Q₁–Q₃) или абсолют. число (%)

Table 3

Perinatal outcomes in pregnant women with type 2 diabetes depending on the presence of chronic arterial hypertension, Me (Q₁–Q₃) or absolute number (%)

Показатель	Группа 1, n=38		Группа 2, n=114	p
	с ХАГ, n=16	без ХАГ, n=22		
Масса тела, г	3465 (3275–3755)	4125 (3520–4330)	3500 (3250–3790)	0,003
Длина тела, см	53 (51–54)	54 (52–56)	53 (52–55)	0,250
МРИ, кг/м	6,6 (6,2–7,0)	7,5 (6,6–7,9)	6,6 (6,2–7,0)	0,001
МРИ, центиля	73,1 (41,1–87,0)	94,5 (68,5–99,1)	52,1 (30,6–76,4)	<0,001
Окружность головы, см	35 (34–37)	36 (35–37)	35 (34–36)	0,492
Окружность груди, см	34 (33–36)	35 (34–36)	34 (33–35)	0,003
Фетальная макросомия	3 (18,7)	13 (59,1)	14 (12,3)	<0,001
Крупновесный к сроку гестации	8 (50,0)	15 (68,2)	26 (22,8)	<0,001
Непропорционально развитый	3 (18,7)	12 (54,5)	5 (4,4)	<0,001
7 баллов и менее на 1-й минуте по шкале Апгар	2 (12,5)	0	0	<0,001
Необходимость в респираторной поддержке	3 (18,7)	2 (9,1)	0	<0,001
Маршрутизация новорожденных детей в раннем неонатальном периоде:				
– перевод в ОИТР	5 (31,3)	3 (13,6)	2 (1,8)	
– перевод на 2-й этап выхаживания	8 (50,0)	14 (63,6)	7 (6,1)	
– выписка домой из роддома	3 (18,7)	5 (22,7)	105 (92,1)	<0,001

центильная оценка МРИ 94,5 (68,5–99,1) центиля, $p_{(1 \text{ без ХАГ } - 2)} < 0,001$; окружность груди 35 (34–36) см, $p_{(1 \text{ без ХАГ } - 2)} = 0,003$). Скорректированные ОШ для избыточного роста плода с учетом наличия ХАГ у женщин с СД 2-го типа составляют: для фетальной макросомии – ОШ 0,10 (95% ДИ 0,04–0,27), для крупновесного к сроку гестации новорожденного – ОШ 0,14 (95% ДИ 0,05–0,37), для непропорционально развитого новорожденного – ОШ 0,04 (95% ДИ 0,01–0,13).

При наличии ХАГ у женщин с СД 2-го типа антропометрические показатели у новорожденных были сопоставимы с группой сравнения, однако необходимость в респираторной поддержке (ОШ 26,08 (95% ДИ 2,52–269,33)) и переводе новорожденных в ОИТР (ОШ 25,45 (95% ДИ 4,41–146,91)) была больше по сравнению с группой 2.

Для оценки влияния гликемического контроля СД 2-го типа на формирование избыточного роста плода выполнен корреляционный анализ между уровнем HbA1c во II и III триместрах беременности и антропометрическими показателями новорожденных (табл. 4).

Со II триместра беременности выявлена взаимосвязь уровня материнского HbA1c с массой и длиной тела новорожденного. Значения HbA1c в III триместре беременности дополнительно коррелировали с МРИ ($r_s = 0,57$, $p = 0,001$), центильной оценкой МРИ ($r_s = 0,57$, $p = 0,001$) и окружностью груди новорожденного ($r_s = 0,50$, $p = 0,006$), подтверждая влияние гипергликемии на формирование избыточного роста плода. Проведенный ROC-анализ (рис. 4) позволил определить пороговые значения HbA1c в III триместре беременности для прогнозирования крупновесного к сроку гестации новорожденного (5,94%, AUC 0,79 (95% ДИ 0,59–0,99, $p = 0,005$, Se 94,4%, Sp 72,7%).

Таблица 4

Данные корреляционного анализа между уровнем гликированного гемоглобина во II и III триместрах беременности и антропометрическими показателями новорожденных

Table 4

Data of correlation analysis between the level of glycated hemoglobin in the II and III trimesters of pregnancy and anthropometric parameters of newborns

Показатель	HbA1c во II триместре беременности		HbA1c в III триместре беременности	
	r_s	p	r_s	p
Масса тела	0,62	0,018	0,56	0,002
Длина тела	0,62	0,018	0,51	0,004
МРИ	–	–	0,57	0,001
Центильная оценка МРИ	–	–	0,57	0,001
Окружность головы	–	–	–	–
Окружность груди	–	–	0,50	0,006

Примечание: представлены только статистически значимые значения r_s .

и непропорционально развитого новорожденного (6,05%, AUC 0,74 (95% ДИ 0,56–0,92, $p=0,010$, Se 100%, Sp 58,8%) у женщин с СД 2-го типа. Полученные пороговые значения HbA1c согласуются с обновленными рекомендациями Американской диабетической ассоциации (ADA) «Стандарты оказания помощи при сахарном диабете – 2025», в которых целевой уровень HbA1c во время беременности составляет менее 6%, если это может быть достигнуто без значительной гипогликемии [1].

■ ВЫВОДЫ

Таким образом, по данным проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1. Быстрый рост количества беременных женщин с СД 2-го типа (в 6 раз за 2010–2023 гг.) с высокой частотой коморбидных состояний (ожирение в 84,2% случаев, хроническая артериальная гипертензия в 42,1% случаев) позволяют отнести

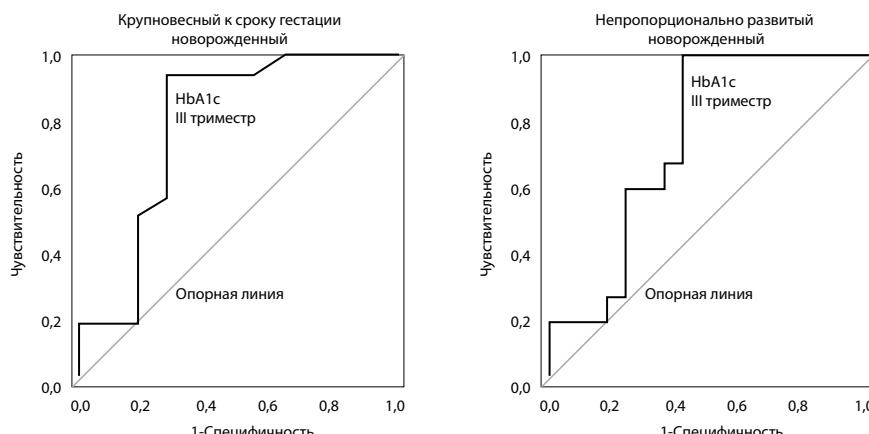


Рис. 4. ROC-кривые для прогнозирования крупновесного к сроку гестации и непропорционально развитого новорожденного у женщин с СД 2-го типа
Fig. 4. ROC curves for predicting large-for-gestational age and disproportionately developed newborns in women with type 2 diabetes



данное нарушение углеводного обмена к значимым проблемам современной перинатологии.

2. Сахарный диабет 2-го типа у беременных женщин является установленным предиктором акушерских (маловодие ($p=0,024$), многоводие ($p=0,001$), внутриутробная гипоксия плода ($p=0,043$), оперативное родоразрешение ($p=0,003$)) и перинатальных осложнений (фетальная макросомия ($p<0,001$), крупновесный к сроку гестации плод ($p<0,001$), непропорционально развитый новорожденный ($p<0,001$), необходимость в респираторной поддержке ($p<0,001$) и переводе в ОИТР ($p<0,001$) или на 2-й этап выхаживания ($p<0,001$) в раннем неонатальном периоде).
3. Риск неблагоприятных перинатальных осложнений у женщин с СД 2-го типа ассоциирован с наличием коморбидных состояний. Хроническая артериальная гипертензия снижает вероятность формирования избыточного роста плода (фетальную макросомию ($p<0,001$)), крупновесного к сроку гестации плода ($p<0,001$), непропорционально развитого новорожденного ($p<0,001$), однако увеличивает риск респираторных нарушений с необходимостью в респираторной поддержке ($p<0,001$) и переводе новорожденного в ОИТР ($p<0,001$).
4. Установлены целевые значения гликированного гемоглобина у женщин с СД 2-го типа в III триместре: для прогнозирования крупновесного к сроку гестации плода – 5,9% (AUC 0,77, Se 93,8%, Sp 70,0%), непропорционально развитого новорожденного – 6,1% (AUC 0,73, Se 100%, Sp 60,0%), что согласуется с международными рекомендациями (ADA, 2025).
5. Впервые в современных условиях оказания медицинской помощи беременным женщинам с СД 2-го типа в Республике Беларусь обоснована необходимость мониторинга и контроля уровня гликированного гемоглобина, важность раннего вмешательства (прегравидарная подготовка, строгий гликемический контроль, ранняя диагностика коморбидной патологии и мультидисциплинарное ведение беременности) для улучшения перинатальных исходов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 1 January 2025;48 (Supplement_1):S306–S320. <https://doi.org/10.2337/dc25-S015>
2. Raets L, Ingelbrecht A, Benhalima K. Management of Type 2 Diabetes in Pregnancy: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1193271. doi: 10.3389/fendo.2023.1193271
3. Cygank K, Hebda-Szydlo A, Skupien J, et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine*. 2011 Oct;40(2):243–9. doi: 10.1007/s12020-011-9475-0
4. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, et al. Maternal and Fetal Outcome in Women with Type 2 Versus Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(11):4284–91. doi: 10.1210/jc.2009-1231
5. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811–1819. doi: 10.1001/jama.2019.4981
6. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, et al. Maternal and fetal outcome in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jul;15(7):406–416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3
7. Welsey SR, Day J, Sullivan S, et al. A Review of Third-Trimester Complications in Pregnancies Complicated by Diabetes Mellitus. *American Journal of Perinatology*. 2025 Jul;42(9):1119–1126. doi: 10.1055/a-2407-0946
8. Bashir M, Dabbou Z, Baagar K, et al. Type 2 diabetes mellitus in pregnancy: The impact of maternal weight and early glycaemic control on outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Feb;233:53–57. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.008
9. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Available at: <http://www.teregrowth21.org.uk>
10. Rebrova O. (2002) *Statistical Analysis of Medical Data. Using the Statistics Software Package*. M.: MediaSfera. (in Russian)
11. Petri A., Sebin K. (2019) *Visual Medical Statistics: a Textbook*. Leonova V.P. (ed.) M.: GEOTAR-Media. (in Russian)



Быховцова И.В. , Ващилина Т.П.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Осложнения беременности, ассоциированные с количеством рубцов матки после кесарева сечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста – Быховцова И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Ващилина Т.П.

Подана: 18.08.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: irina.byhovtsova@gmail.com

Резюме

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), постгеморрагическая анемия (гемоглобин ≤ 90 г/л), интергенетический интервал ≤ 2 лет, множественные рубцы матки (≥ 2) и отягощенный гинекологический анамнез (медицинские аборты или хронический вагинит) ассоциированы с формированием несостоятельного послеоперационного рубца матки, развитием акушерских осложнений и преждевременных родов ($p < 0,05$).

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, число рубцов матки, несостоятельность, осложнения

Iryna V. Bykhovtsova , Tatiana P. Vashchilina

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Pregnancy Complications Associated with the Number of Uterine Scars After Caesarean Section

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection, material processing, writing of the text – Bykhovtsova I.; study concept and design, editing – Vashchilina T.

Submitted: 18.08.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: irina.byhovtsova@gmail.com

Abstract

Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), posthemorrhagic anemia (hemoglobin ≤ 90 g/l), intergenetic interval ≤ 2 years, multiple uterine scars (≥ 2) and aggravated gynecological history (medical abortions or chronic vaginitis) are associated with the formation of an incompetent postoperative uterine scar, the development of obstetric complications and premature birth ($p < 0.05$).

Keywords: cesarean section, number of uterine scars, insolvency, complications



■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (2020 г.), удельный вес кесаревых сечений достигает 21% от всех родов, а в ряде стран – 40%.

Показатель успеха влагалищных родов у женщин с послеоперационным рубцом матки с благоприятным исходом как для матери, так и для плода составляет от 25% до 75%, а при наличии в анамнезе влагалищных родов – 85–90% [1, с. 21–22], при этом частота риска разрыва матки не превышает 0,47% [2, с. 6].

Несмотря на многочисленные исследования, показывающие высокую частоту успешных влагалищных родов у женщин с послеоперационным рубцом матки и относительно низкий риск разрыва матки, удельный вес повторных операций кесарева сечения продолжает расти [3, с. 11].

Возросший интерес исследователей к проблеме послеоперационного рубца матки обусловлен сложностью принятия решения выбора оптимального метода родоразрешения у женщин группы риска [4, с. 20].

Таким образом, углубленное изучение влияния количества рубцов матки на акушерские и перинатальные исходы позволит улучшить качество оказания медицинской помощи женщинам группы риска, а поиск дополнительных методов исследования с целью верификации несостоительности послеоперационного рубца матки обеспечит снижение риска развития акушерских и перинатальных осложнений и повысит эффективность работы родовспомогательных учреждений (снижение материнской и перинатальной заболеваемости/смертности, соблюдение стандартов качества и маршрутизации, рациональное использование коечного фонда и сокращение длительности госпитализации) за счет увеличения числа влагалищных родов у женщин с рубцом матки.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить осложнения, связанные с рубцом матки после кесарева сечения, в зависимости от их числа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 303 историй родов (форма 096/у) у женщин, родоразрешенных повторным кесаревым сечением в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

В зависимости от числа рубцов матки после кесарева сечения были сформированы 3 группы:

- группа Р₁ – беременные женщины с одним послеоперационным рубцом матки, n=180;
- группа Р₂ – беременные женщины с двумя послеоперационными рубцами матки, n=98;
- группа Р₃ – беременные женщины с тремя и более послеоперационными рубцами матки, n=25.

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№BXXR207F38350FA-D). Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₁–Q₃). Для сравнения двух независимых выборок с количественными

показателями использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ антропометрических данных в группах исследования показал, что женщины с одним послеоперационным рубцом матки были значимо меньше по возрасту ($U_{P_1-P_2}=7249$, $p=0,017$; $U_{P_1-P_3}=1644$, $p=0,031$) и выше по росту ($U_{P_1-P_2}=7248$, $p=0,014$). В анализируемых группах средняя масса тела, средняя и патологическая прибавка массы тела за беременность в зависимости от ИМТ до беременности, согласно рекомендациям Institute of Medicine (Weight Gain During Pregnancy, 2009) [5, с. 2], значимо не различались ($p>0,05$). Однако ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в 1,9 раза чаще встречалось в группе P_3 по сравнению с группой P_1 ($\chi^2_{P_1-P_3}=5,81$, $p=0,016$).

Толщина миометрия по данным ультразвукового исследования в зависимости от числа рубцов матки в группах исследования значимо не различалась ($p>0,05$). Однако при интраоперационной оценке нижнего сегмента матки в группе P_3 в 1,7 раза достоверно чаще диагностировался несостоительный послеоперационный рубец матки (источение миометрия менее 2 мм) по сравнению с группой P_1 ($\chi^2_{P_1-P_3}=7,35$; $p=0,006$).

Срок беременности и морфофункциональное состояние рубца матки тесно связаны, так как с увеличением срока беременности нагрузка на рубец возрастает, а его несостоительность может привести к разрыву матки. В нашем исследовании средний срок родоразрешения с увеличением количества операций кесарева сечения значимо снижался ($U_{P_1-P_3}=953$, $p<0,001$; $U_{P_2-P_3}=708$, $p=0,001$) и составил в группе P_1 – 272 (267–275) дня, в группе P_2 – 271 (266–273) день, а в группе P_3 – 266 (260–269) дней. Полученные результаты подтверждают, что два и более рубца матки повышают вероятность формирования несостоительного рубца и связанных с ним рисков развития акушерских и перинатальных осложнений.

Масса-ростовые показатели у новорожденных детей от матерей групп исследования в группе P_2 были статистически значимо ниже по сравнению с группой P_1 , что обусловлено удельным весом преждевременных родов в связи с перинатальной охраной плода, в группе женщин с двумя послеоперационными рубцами матки ($\chi^2_{P_1-P_2}=9,42$, $p=0,002$).

Средний уровень гемоглобина после родоразрешения по данным общего анализа крови в группе P_3 составил – 105 (94–111) г/л и был статистически значимо ниже по сравнению с группой P_1 в связи с тем, что в группе женщин с тремя и более послеоперационными рубцами матки в 3,6 раза чаще диагностировалась постгеморрагическая анемия средней степени тяжести ($\chi^2_{P_1-P_3}=6,75$, $p=0,009$), что обусловлено большим объемом кровопотери во время родоразрешения. Следует отметить, что случаев постгеморрагической анемии тяжелой степени тяжести в анализируемых группах зарегистрировано не было. Результаты представлены в табл. 1.

Таким образом, постгеморрагическая анемия средней степени тяжести и ожирение у женщин после трех и более кесаревых сечений ассоциированы с высокой



Таблица 1
Характеристика женщин групп исследования и их новорожденных детей, Me (Q₁–Q₃) или абс. число (%)
Table 1
Characteristics of women in the study groups and their newborns, Me (Q₁–Q₃) or absolute number (%)

Показатель	Группа P ₁ , n=180	Группа P ₂ , n=98	Группа P ₃ , n=25	Статистическая значимость результатов
Возраст, лет	33* (30–35)	34 (31–37)	34 (33–36)	$U_{p1-p3}=1644$; $p=0,031$ $U_{p2-p3}=1143$; $p=0,608$ $U_{p1-p2}=7249$; $p=0,017$
Рост, см	167* (162–170)	164 (160–169)	165 (162–170)	$U_{p1-p3}=2050$; $p=0,472$ $U_{p2-p3}=1116$; $p=0,495$ $U_{p1-p2}=7248$; $p=0,014$
Масса тела до беременности, кг	64,0 (57,1–73,4)	65,0 (59,0–76,0)	64,8 (52,9–88,5)	$U_{p1-p3}=2085$; $p=0,555$ $U_{p2-p3}=1205$; $p=0,902$ $U_{p1-p2}=8157$; $p=0,300$
Прибавка массы тела за беременность, кг	13 (10–17)	12 (8–17)	n=22 11 (7–20)	$U_{p1-p3}=2105$; $p=0,603$ $U_{p2-p3}=1174$; $p=0,753$ $U_{p1-p2}=8279$; $p=0,398$
Патологическая прибавка массы тела, кг	55 (32,4)	18 (21,7)	7 (31,8)	$\chi^2_{p1-p3}=0,00$; $p=0,959$ $\chi^2_{p2-p3}=0,97$; $p=0,323$ $\chi^2_{p1-p2}=3,09$; $p=0,078$
ИМТ до беременности, кг/м ²	23,3 (20,8–26,5)	23,7 (21,7–27,9)	23,8 (20,2–31,6)	$U_{p1-p3}=1998$; $p=0,365$ $U_{p2-p3}=1210$; $p=0,989$ $U_{p1-p2}=7685$; $p=0,100$
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²)	24 (13,5)	16 (16,9)	8 (32,0)*	$\chi^2_{p1-p3}=5,81$; $p=0,016$ $\chi^2_{p2-p3}=2,84$; $p=0,091$ $\chi^2_{p1-p2}=0,56$; $p=0,454$
Толщина миометрия в области послеоперационного рубца, мм	2,3 (1,9–2,8)	2,1 (1,8–2,6)	n=17 2,3 (2,0–2,9)	$U_{p1-p3}=1188$; $p=0,619$ $U_{p2-p3}=494$; $p=0,282$ $U_{p1-p2}=4694$; $p=0,181$
Несостоятельность рубца матки (интраоперационно)	13 (7,2)	14 (14,3)	6 (24,0)*	$\chi^2_{p1-p3}=7,35$; $p=0,006$ $\chi^2_{p2-p3}=4,65$; $p=0,031$ $\chi^2_{p1-p2}=3,61$; $p=0,057$
Срок родоразрешения, дней	272 (267–275)	271* (266–273)	266* (260–269)	$U_{p1-p3}=953$; $p<0,001$ $U_{p2-p3}=708$; $p=0,001$ $U_{p1-p2}=7399$; $p=0,026$
Преждевременные роды	1 (0,6)	8 (8,2)*	1 (4,0)*	$p_{p1-p3}=0,229$ $\chi^2_{p2-p3}=0,08$; $p=0,776$ $\chi^2_{p1-p2}=9,42$; $p=0,002$
Масса тела, г	3440* (3150–3770)	3245 (3050–3550)	3000 (2670–3540)	$U_{p1-p3}=1498$; $p=0,006$ $U_{p2-p3}=966$; $p=0,104$ $U_{p1-p2}=7110$; $p=0,007$
Длина тела, см	53* (51–54)	52 (50–53)	51 (50–53)	$U_{p1-p3}=1480$; $p=0,005$ $U_{p2-p3}=1105$; $p=0,454$ $U_{p1-p2}=6878$; $p=0,002$
Уровень гемоглобина после родоразрешения, г/л	109 (100–117)	n=97 107 (100–115)	105 (94–111)*	$U_{p1-p3}=1688$; $p=0,043$ $U_{p2-p3}=992$; $p=0,144$ $U_{p1-p2}=8380$; $p=0,492$
Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести (Hb 110–91 г/л)	94 (52,2)	54 (55,7)	12 (48,0)	$\chi^2_{p1-p3}=0,16$; $p=0,692$ $\chi^2_{p2-p3}=0,47$; $p=0,492$ $\chi^2_{p1-p2}=0,30$; $p=0,583$
Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести (Hb 90–70 г/л)	10 (5,6)	6 (6,2)	5 (20,0)*	$\chi^2_{p1-p3}=6,75$; $p=0,009$ $\chi^2_{p2-p3}=4,62$; $p=0,031$ $\chi^2_{p1-p2}=0,05$; $p=0,830$

Примечание: * статистически значимые различия.

вероятностью формирования несостоятельного рубца матки: ОШ 4,3 (95% ДИ 1,3–13,7) и ОШ 3,1 (95% ДИ 1,2–7,9) соответственно. Такая связь патогенетически обусловлена сочетанием тканевой гипоксии при анемии, хронического низкоинтенсивного воспаления и метаболических нарушений при ожирении, которые нарушают ангиогенез и ремоделирование миометрия, ухудшают коллагенообразование и прочностные свойства рубца на фоне повторной операционной травмы.

Из анамнеза (табл. 2) в группе женщин с двумя послеоперационными рубцами матки в 2,6 раза чаще диагностировались медицинские аборты по сравнению с группой женщин с одним послеоперационным рубцом матки ($\chi^2_{P1-P2}=6,13$, $p=0,013$). Неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши и вакуум-аспирации в группах исследования встречались с одинаковой частотой ($p>0,05$).

Процесс воспаления при хроническом вагините оказывает неблагоприятное влияние на процесс регенерации тканей рассеченной стенки матки после кесарева

Таблица 2
Особенности акушерского анамнеза и структура гинекологических заболеваний в исследуемых группах, абсолютное число (%)

Table 2
Features of obstetric history and pattern of gynecological diseases in the study groups, absolute number (%)

Показатель	Группа Р ₁ , n=180	Группа Р ₂ , n=98	Группа Р ₃ , n=25	Статистическая значимость результатов
Неразвивающаяся беременность	32 (17,8)	19 (19,4)	4 (16,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,05$; $p=0,826$ $\chi^2_{P2-P3}=0,15$; $p=0,698$ $\chi^2_{P1-P2}=0,11$; $p=0,740$
Самопроизвольный выкидыш	25 (13,9)	12 (12,2)	5 (20,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,66$; $p=0,417$ $\chi^2_{P2-P3}=1,01$; $p=0,315$ $\chi^2_{P1-P2}=0,15$; $p=0,699$
Вакуум-аспирация	15 (8,3)	4 (4,1)	3 (12,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,37$; $p=0,543$ $\chi^2_{P2-P3}=1,09$; $p=0,297$ $\chi^2_{P1-P2}=1,80$; $p=0,179$
Медицинский аборт	10 (5,6)	14 (14,3)*	4 (16,0)	$\chi^2_{P1-P3}=3,76$; $p=0,052$ $\chi^2_{P2-P3}=0,05$; $p=0,828$ $\chi^2_{P1-P2}=6,13$; $p=0,013$
Хронический оофорит	20 (11,1)	10 (10,2)	2 (8,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,22$; $p=0,637$ $\chi^2_{P2-P3}=0,11$; $p=0,740$ $\chi^2_{P1-P2}=0,05$; $p=0,815$
Хронический вагинит	1 (0,6)	7 (7,1)*	0	$p_{P1-P3}=1,000$ $\chi^2_{P2-P3}=0,80$; $p=0,372$ $\chi^2_{P1-P2}=7,64$; $p=0,005$
Инфекции, передающиеся половым путем	14 (7,8)	10 (10,2)	1 (4,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,46$; $p=0,496$ $\chi^2_{P2-P3}=0,94$; $p=0,331$ $\chi^2_{P1-P2}=0,47$; $p=0,491$
Эрозия шейки матки	26 (14,4)	7 (7,1)	2 (8,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,77$; $p=0,379$ $\chi^2_{P2-P3}=0,08$; $p=0,776$ $\chi^2_{P1-P2}=3,23$; $p=0,072$
Миома матки	12 (6,7)	6 (6,1)	1 (4,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,26$; $p=0,608$ $\chi^2_{P2-P3}=0,01$; $p=0,940$ $\chi^2_{P1-P2}=0,03$; $p=0,860$
Вторичное бесплодие	3 (1,7)	0	1 (4,0)	$p_{P1-P3}=0,408$ $p_{P2-P3}=0,203$ $p_{P1-P2}=0,554$

Примечание: * статистически значимые различия.

сечения, повышая вероятность формирования несостоятельного рубца матки: в группе Р₂ хронический вагинит статистически значимо чаще регистрировался по сравнению с группой Р₁ ($\chi^2_{P1-P2}=7,64$, $p=0,005$).

Интервал времени между предыдущим кесаревым сечением и настоящим родоразрешением является значимым фактором при формировании рубца матки. Оптимальный интергенетический интервал у женщин после кесарева сечения, который позволяет минимизировать риски осложнений для матери и плода, составляет от 3 до 5 лет [6, с. 38]. В научных публикациях о морфогенезе рубца матки после кесарева сечения отмечено, что процесс полного морфологического созревания соединительной ткани занимает длительное время, и в ранние сроки выявляются признаки незрелости ткани [7, с. 24]. По мере удлинения интергенетического интервала (многолетнего периода после операции) в рубце прогрессируют склеротические изменения (фиброз и склероз), что приводит к снижению эластичности, способности к растяжению и повышает риск угрозы разрыва матки при последующих беременностях и родах [8, с. 6–7].

Интергенетический интервал (табл. 3) составил в группе Р₃ 3 (2–5) года и был статистически значимо меньше по сравнению с группами Р₁ ($U_{P1-P3}=1332$, $p<0,001$) и Р₂ ($U_{P2-P3}=829$, $p=0,012$), что обусловлено большим удельным весом женщин с интергенетическим интервалом 2 года и менее в группе женщин с тремя и более послеоперационными рубцами матки ($\chi^2_{P1-P3}=6,22$, $p=0,012$; $\chi^2_{P2-P3}=5,97$, $p=0,014$). Полученные результаты подтверждают, что у женщин с интергенетическим интервалом 2 года и менее с увеличением числа рубцов матки выше вероятность формирования его несостоятельности и связанных с ним рисков развития акушерских и перинатальных осложнений.

Таблица 3
Интергенетический интервал в исследуемых группах, Me (Q₁–Q₃) или абс. число (%)
Table 3
Intergenetic interval in the study groups, Me (Q₁–Q₃) or absolute number (%)

Показатель	Группа Р ₁ , n=180	Группа Р ₂ , n=98	Группа Р ₃ , n=25	Статистическая значимость результатов
Интергенетический интервал, лет	5 (3–8)	4 (3–6)	3* (2–5)	$U_{P1-P3}=1332$; $p<0,001$ $U_{P2-P3}=829$; $p=0,012$ $U_{P1-P2}=7536$; $p=0,045$
Распределение по продолжительности интергенетического интервала, годы				
≤2	33 (18,3)	17 (17,4)	10 (40,0)*	$\chi^2_{P1-P3}=6,22$; $p=0,012$ $\chi^2_{P2-P3}=5,97$; $p=0,014$ $\chi^2_{P1-P2}=0,04$; $p=0,837$
3–5	70 (38,9)	50 (51,0)	12 (48,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,92$; $p=0,338$ $\chi^2_{P2-P3}=0,07$; $p=0,787$ $\chi^2_{P1-P2}=3,81$; $p=0,051$
6–9	75 (41,7)	26 (26,5)	2 (8,0)*	$\chi^2_{P1-P3}=10,61$; $p=0,001$ $\chi^2_{P2-P3}=3,89$; $p=0,048$ $\chi^2_{P1-P2}=6,28$; $p=0,012$
≥10	2 (1,1)	5 (5,1)	1 (4,0)	$p_{P1-P3}=0,324$ $p_{P2-P3}=1,000$ $\chi^2_{P1-P2}=2,65$; $p=0,103$

Примечание: * статистически значимые различия.

Таблица 4**Осложнения в течение настоящей беременности в группах исследования, абс. число (%)****Table 4****Complications during the current pregnancy in the study groups, absolute number (%)**

Показатель	Группа Р ₁ , n=180	Группа Р ₂ , n=98	Группа Р ₃ , n=25	Статистическая значимость результатов
Гестационная анемия	49 (27,2)	28 (28,6)	8 (32,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,25$; p=0,617 $\chi^2_{P2-P3}=0,11$; p=0,736 $\chi^2_{P1-P2}=0,06$; p=0,810
Угроза прерывания беременности	57 (31,7)	23 (23,5)	8 (32,0)	$\chi^2_{P1-P3}=0,00$; p=0,973 $\chi^2_{P2-P3}=0,77$; p=0,380 $\chi^2_{P1-P2}=2,08$; p=0,149
Многоводие	15 (8,3)	9 (9,2)	4 (16,0)	$\chi^2_{P1-P3}=1,53$; p=0,215 $\chi^2_{P2-P3}=0,98$; p=0,322 $\chi^2_{P1-P2}=0,06$; p=0,809
Маловодие	2 (1,1)	1 (1,0)	2 (8,0)	$p_{P1-P3}=0,073$ $p_{P2-P3}=0,104$ $p_{P1-P2}=1,000$
Фетоплацентарные нарушения с/без задержки роста плода	21 (11,7)	15 (15,3)	7 (28,0)*	$\chi^2_{P1-P3}=4,97$; p=0,025 $\chi^2_{P2-P3}=2,19$; p=0,139 $\chi^2_{P1-P2}=0,75$; p=0,387
Предлежание плаценты	2 (1,1)	5 (5,1)	2 (8,0)	$p_{P1-P3}=0,073$ $\chi^2_{P2-P3}=0,01$; p=0,940 $\chi^2_{P1-P2}=2,65$; p=0,103

Примечание: * статистически значимые различия.

В группе женщин с тремя и более послеоперационными рубцами матки значительно чаще течение беременности было осложнено фетоплацентарными нарушениями с/без задержки роста плода ($\chi^2_{P1-P3}=4,97$, p=0,025) по сравнению с группой женщин с одним послеоперационным рубцом матки, что служило показанием для экстренного родоразрешения. Результаты представлены в табл. 4.

В группах Р₂ и Р₃ абсолютным показанием для повторного кесарева сечения являлось наличие двух и более послеоперационных рубцов матки. В группе Р₁ в структуре показаний для повторного кесарева сечения несостоительный послеоперационный рубец матки занимал 1-е место и составил 113 (62,8%) случаев, что обусловлено

Таблица 5**Степени зрелости шейки матки в исследуемых группах, абс. число (%)****Table 5****Degrees of cervical maturity in the study groups, absolute number (%)**

Степень зрелости шейки матки	Группа Р ₁ , n=176	Группа Р ₂ , n=91	Группа Р ₃ , n=24	Статистическая значимость результатов
Незрелая	112 (63,6)*	75 (82,4)*	19 (79,2)	$\chi^2_{P1-P3}=2,25$; p=0,133 $\chi^2_{P2-P3}=0,13$; p=0,713 $\chi^2_{P1-P2}=10,08$; p=0,001
Недостаточно зрелая	41 (23,3)	14 (15,4)	3 (12,5)	$\chi^2_{P1-P3}=1,43$; p=0,231 $\chi^2_{P2-P3}=0,13$; p=0,723 $\chi^2_{P1-P2}=2,30$; p=0,129
Зрелая	23 (13,1)*	2 (2,2)	2 (8,3)	$\chi^2_{P1-P3}=0,43$; p=0,510 $\chi^2_{P2-P3}=8,35$; p=0,003 $p_{P2-P3}=0,191$

Примечание: * статистически значимые различия.

ультразвуковым признаком несостоятельности рубца (неравномерный критический дефект (истончение) рубца матки с признаками деформации и болезненностью при надавливании трансвагинальным ультразвуковым датчиком) [9].

При проведении анализа балльной оценки степени «зрелости» шейки матки (табл. 5) по шкале Bishop в исследуемых группах было выявлено, что в группе Р₁ «зрелая» шейка матки в 6 раз чаще регистрировалась по сравнению с группой Р₂ ($\chi^2_{P1-P2}=8,35$, $p=0,003$). Полученные результаты подтверждают биологическую готовность шейки матки к родам, ввиду чего необходимо проводить комплексную оценку состояния рубца матки с использованием дополнительных методов исследования для верификации его несостоятельности при выборе оптимального метода родоразрешения у женщин с одним послеоперационным рубцом матки.

■ ВЫВОДЫ

1. Ожирение (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,2–7,9), постгеморрагическая анемия (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,3–13,7) и интергенетический интервал 2 года и менее (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,2–7,2) повышают вероятность формирования несостоятельного послеоперационного рубца матки у женщин с тремя и более операциями кесарева сечения в анамнезе.
2. У женщин с тремя рубцами матки вероятность развития фетоплацентарных нарушений с/без задержки роста плода в последующих беременностях выше в 2,9 раза (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,0–57,6).
3. У беременных женщин с двумя рубцами матки и отягощенным гинекологическим анамнезом (медицинские аборты (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,2–6,7), хронический вагинит (ОШ 13,8, 95% ДИ 1,7–113,6)) удельный вес преждевременных родов составляет 8,2%.
4. Увеличение количества рубцов матки после кесарева сечения (три и более) ассоциировано с высокой вероятностью формирования несостоятельности рубца (ОШ 4,1, 95% ДИ 1,4–12,0) и маточного кровотечения (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,3–13,7) при последующих беременностях и родах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ermolenko A.A., Barinov S.V. The problem of the untenability of the uterine scar after cesarean section // Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University. 2023;3(1):18–30. doi: 10.61634/2782-3024-2023-9-18-30
2. Levakov S.A., Borovkova E.I., Gabitova N.A. Childbirth in patients with a uterine scar after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;7:5–8.
3. Ailamazyan E.K., Mamedalieva K.Sh. *Cesarean section: monograph*. St. Petersburg: Foliant, 2013; 392 p.
4. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Kesova M.I., Balushkina A.A. Choice of delivery method after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;6:20–26.
5. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
6. Radzinskij V.E., Ordiyanc I.M., Simonovskaya H.Yu. Beneficial pause in complex reproduction. Optimization of contraception after cesarean section. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertility*. 2014;1:37–44. (in Russian)
7. Ermolenko A., Barinov S. The problem of the untenability of the uterine scar after cesarean section. *Scientific Bulletin of the Omsk State Medical University*. 2023;9:18–30. 10.61634/2782-3024-2023-9-18-30 (In Russian)
8. Glukhov E.Iu., Oboskalova T.A., Stolin A.V., et al. Post-cesarean section uterine scar in clinical and experimental settings. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(1):10–18. (In Russian)
9. Clinical protocol "Providing medical care to women with postoperative uterine scar" (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated November 29, 2024).



Вагабова Ш.Б. , Асадова Ш.Ш.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Факторы риска развития истмико-цервикальной недостаточности у беременных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вагабова Ш.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Асадова Ш.Ш. – редактирование статьи, статистическая обработка данных, подготовка текста к печати.

Подана: 11.02.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение некоторых факторов риска у беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Материалы и методы. В процессе исследования было установлено, что у 120 из 204 беременных, проходивших лечение в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики и Родильном доме № 1, была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность. 50 беременным была проведена хирургическая, еще 50 – консервативная коррекция истмико-цервикальной недостаточности, 20 беременных были включены в контрольную группу (по шкале Транденбурга). У 50 пациенток изучены анамнестические данные (возраст, место жительства, социальный статус, детские инфекции, соматическая, гинекологическая патология, менструации, половая, репродуктивная функции). У 70 женщин, проходивших проспективное исследование, изучались анамнез материнства и количество половых партнеров.

Результаты и обсуждение. Возраст пациенток составил $26,01 \pm 5,2$ года. Исследование показало, что к факторам высокого риска развития истмико-цервикальной недостаточности относятся воспалительные заболевания шейки матки, позднее начало менструального цикла, гипоменструальный синдром, болезненность и умеренная кровопотеря во время менструаций, многократные необоснованные гинекологические осмотры в родах, разрывы в родах, травма шейки матки после любых гинекологических манипуляций, наличие в анамнезе привычного невынашивания беременности. Гинекологическая патология выявлена у 28 женщин в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, у 36 – эрозии шейки матки, у 5 – в виде нарушений менструального цикла, у 3 – патологии эндометрия матки, у 8 – кисты яичников, у 8 – бесплодие. У 7 пациенток ранее были выполнены оперативные вмешательства на органах малого таза (резекция кисты яичника, миомэктомия и др.). В анамнезе у 9 пациенток имелись инфекционные заболевания мочеполовых органов специфической этиологии, у 4 из них по 2 параллельным заболеваниям.

Заключение. У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью с высокой частотой выявляются факторы риска, включающие патологические состояния, обусловленные травматическим, инфекционным, гормональным генезом, а также их сочетанием. Следующие факторы оказались значимыми для развития

истмико-цервикальной недостаточности ($p<0,05$): наличие осложненных родов в анамнезе, лечение эрозии шейки матки, инфекции, передающиеся половым путем, детские инфекции, полименорея.

Ключевые слова: беременность, истмико-цервикальная недостаточность, факторы риска, гинекологический анамнез, преждевременные роды

Vagabova Sh. , Asadova Sh.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Risk Factors for the Development of Isthmic-Cervical Insufficiency in Pregnant Women

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vagabova Sh. – concept and design of the study, collection of material, writing the text; Asadova Sh. – editing the article, statistical processing of data, preparing the text for publication.

Submitted: 11.02.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Purpose. Study of some risk factors in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency.

Materials and methods. During the study, it was found that 120 out of 204 pregnant women who were treated at the Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan and Maternity Hospital No. 1 were diagnosed with isthmic-cervical insufficiency: 50 pregnant women underwent surgical, 50 pregnant women conservative correction of isthmic-cervical insufficiency, 20 pregnant women were included in the control group (according to the Trandenburg scale). We calculated part of the anamnestic data (age, place of residence, social status, childhood infections, somatic, gynecological pathology, menstruation, sexual, reproductive functions) in 50 patients. In 70 women who were prospectively studied, the history of motherhood and the number of sexual partners were studied.

Results and discussion. The age of patients ranged between 18 and 40 years and averaged 26.01 ± 5.2 . The study showed that high risk factors for isthmic-cervical insufficiency include inflammatory diseases of the cervix, late age of onset of menstrual cycle, hypomenstrual syndrome, painfulness and moderate blood loss during menstruation, multiple unnecessary internal examinations during childbirth, ruptures during childbirth, cervical trauma after any gynecological manipulation, and a history of habitual miscarriages. Gynecological pathology was detected in 28 women in the form of inflammatory diseases of the pelvic organs, in 36 – cervical erosion, in 5 – in the form of menstrual cycle disorders, in 3 – pathology of the uterine endometrium, in 8 – ovarian cysts, in 8 – infertility. 7 patients had previously undergone surgery on the pelvic organs (ovarian cyst resection, myomectomy, etc.). In the anamnesis, 9 patients had infectious diseases of the genitourinary organs of specific etiology, 4 of them had 2 parallel diseases.

Conclusion. In women with isthmic-cervical insufficiency, risk factors are identified with high frequency, including pathological conditions caused by traumatic, infectious,

hormonal genesis, as well as their combination. The following factors turned out to be significant for the development of ICI ($p < 0.05$): history of complicated childbirth, treatment of cervical erosion, sexually transmitted infections, childhood infections, polymenorrhea.

Keywords: pregnancy, isthmic-cervical insufficiency, risk factors, gynecological history, premature birth

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем акушерства является высокая частота встречаемости преждевременных родов. По данным А.Ю. Журавлева и соавт. [1], В.М. Сидельникова [2], частота преждевременных родов в России колеблется в пределах 5–25%. Частота преждевременных родов в разных странах колеблется в пределах 5–13%, и, по данным ВОЗ, ежегодно случается 15 млн преждевременных родов во всем мире. При этом количество случаев преждевременных родов не уменьшается, причиной тому является сложность в определении групп высокого риска во время дородового рутинного обследования [3, 4]. Частота преждевременных родов значительно отражается на биологических, психологических, социальных аспектах жизни женщин, а также выступает как значимая экологическая проблема. При преждевременных родах показатели перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости высоки.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из основных причин невынашивания беременности, на ее долю приходится 15–25% перинатальных потерь во втором триместре. Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет определение фактической заболеваемости ИЦН, но, по данным ряда авторов, частота случаев варьирует в пределах 0,5–1% на долю всех беременных [5–7].

В настоящее время коррекция цервикальной недостаточности осуществляется как консервативными способами (применением вагинального прогестерона, введением акушерского пессария), так и хирургическими (наложением шва на шейку матки – серклаж) [1–3, 8, 9]. Имеются также противоречивые данные о применении комбинированных методов коррекции: ряд авторов отмечают повышение эффективности в профилактике преждевременных родов, другие же эффективность данного способа отрицают [9].

В последние годы предпочтение отдается применению акушерских пессариев, которые широко используются в акушерских клиниках России, Беларуси, Германии, Украины. Отмечается простота, высокая эффективность, динамический контроль, преимущества использования этих пессариев в амбулаторных и стационарных условиях. Принцип действия разгружающего акушерского пессария: после наложения на шейку матки пессарий обеспечивает закрытие, формирование шейки матки, снижение напряжения, сакрализацию, сохранение слизистой оболочки. Несмотря на публикацию ряда исследований по использованию данного пессария, в Азербайджане он практически не применялся.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение некоторых факторов риска развития истмико-цервикальной недостаточности у беременных.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики и в Родильном доме № 1. В процессе исследования было установлено, что у 120 из 204 беременных, проходивших лечение в данных лечебных учреждениях, была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность: из них 50 беременным проведена хирургическая, 50 беременным – консервативная коррекция ИЦН, 20 беременных женщин включены в контрольную группу (по шкале Транденбурга). Часть анамнестических данных (возраст, место жительства, социальный статус, детские инфекции, соматическая и гинекологическая патология, менструация, половые и репродуктивные функции) была проанализирована у 50 пациенток. У 70 женщин, которым проводилось проспективное исследование, были изучены анамнез материнства и число половых партнеров.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток колебался между 18 и 40 годами и в среднем составил $26,01 \pm 5,2$ года. Распределение женщин по возрастным группам представлено в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что среди пациенток с ИЦН преобладали лица в возрастной группе 21–30 лет, что, вероятно, связано с высоким уровнем беременности в этом возрасте. 91 человек был городским жителем (75,8%), 29 человек (24,2%) – сельскими. В структуре принадлежности женщин с ИЦН к социальным группам служащими были 84 человека (70%), студентами – 17 (14,2%), лицами, занимающимися индивидуальным предпринимательством, – 12 (10), домохозяйками – 7 (5,8%) женщин.

У 70 беременных, принявших участие в проспективном исследовании, уточнялись особенности течения беременности у их матерей. Из 70 женщин данной группы 62 родились от нормально протекающей беременности, 8 – от преждевременной. От первой беременности родился 31 человек, от второй – 22, от третьей и более – 17. У матерей обследуемых женщин беременность протекала с осложнениями в 11 случаях, в том числе риск прерывания беременности отмечен в 8 случаях, гестоз второй половины беременности – в 3 случаях. Из обследованных пациенток у 29 предыдущие беременности протекали без осложнений, 12 пациенток указали, что у них имелись выкидыши в анамнезе, причину которых указать не смогли.

Таблица 1
Возраст пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (лет)
Table 1
Age of patients with cervical insufficiency (years)

Возраст пациенток	Абс.	%
18–20	24	20
21–25	39	32,5
26–30	38	31,6
31–35	17	14,2
36–40	2	1,7
ВСЕГО	120	100

Таким образом, 31 пациентка родилась от первой, 39 пациенток – от второй и третьей беременности преимущественно вовремя, в 13 случаях от беременности, протекавшей с различными осложнениями.

Таблица 2
Экстрагенитальная патология у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью по данным анамнеза
Table 2
Extragenital pathology in patients with cervical insufficiency according to medical history

Нозология	Абс.	%
Болезни желудочно-кишечного тракта	30	25
Хронический холецистит	14	11,6
Хронический гастродуоденит	7	5,8
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	1,7
Хронический панкреатит	2	1,7
Хронический колит	12	10
Болезни сердечно-сосудистой системы	12	10
Гипотония	22	18,3
Гипертония	12	10
Смешанный тип	2	1,7
Варикоз	12	10
Пролапс митрального клапана	1	0,8
Ревматизм, миокардит	2	1,7
Болезни органов дыхания	6	5
Хронический бронхит	3	2,4
Пневмония	1	0,8
Заболевания мочевыделительной системы	9	7,5
Хронический пиелонефрит	10	8,3
Хронический цистит	2	1,7
Нефроптоз	1	0,8
Синдром Фрейла, аномалии развития почек	21	17,5
Заболевания носа, горла, уха	1	0,8
Хронический отит	13	10,8
Хронический тонзиллит	2	1,7
Хронический гайморит	4	3,2
Хронический ринит	17	14,1
Глазные болезни	3	2,4
Миопия легкой и средней степени тяжести	4	3,2
Миопия высокой степени	2	1,7
Эндокринная патология	10	8,3
Заболевания щитовидной железы	7	5,8
Болезни нервной системы	16	13,3
Черепно-мозговая травма	2	1,7
Внутричерепная гипертензия	5	4,1
Заболевания опорно-двигательного аппарата	7	5,8
Сколиоз	2	1,7

Из обследованных беременных 19 в анамнезе имели перенесенные детские инфекционные заболевания: ветрянку – 17, краснуху – 10, корь – 5, скарлатину – 4, инфекционный паротит – 6.

Экстрагенитальная патология выявлена у 43% женщин. Структура экстрагенитальной патологии приведена в табл. 2.

У 34 пациенток выявлена 1, у 6 – 2, у 13 – 3–5, у 7 – 6–9 форм экстрагенитальной патологии. Из 70 пациенток 17 ранее перенесли различные оперативные вмешательства в органах брюшной полости (аппендэктомия, разрывы, симпатэктомия, перитонит, операции по поводу желчнокаменной болезни), 14 – другие операции (тиреоидэктомия, тонзиллэктомия).

Изучение менструальной функции у обследованных женщин выявило, что менархе отмечено в среднем в возрасте до 13,3–14 лет, при этом у 39 пациенток начало менструального цикла имело место в возрасте 11–14 лет, у 31 – в 15 лет и позже. У 29 человек наблюдался гипоменструальный синдром, у 6 – гиперменструальный синдром, регулярный менструальный синдром наблюдался у 68, нерегулярный – у 2 женщин. Средняя продолжительность менструального цикла составила $28 \pm 2,1$ дня, менструаций – $4,7 \pm 4,4$ дня. Потери крови во время менструации были умеренными у 66 женщин, незначительными – у 2 женщин, обильными – у 2 женщин. Менструация была болезненной у 40 и безболезненной у 30 беременных. Только 2 пациентки отметили наличие выделений до или после менструации, 12 человек указали на изменения менструального цикла перед предыдущей беременностью.

При анализе начала половой жизни у обследованных женщин выявлено, что средний возраст сексуального дебюта составлял $24,9 \pm 2,3$ года, при этом у 63 пациенток начало половой жизни отмечено в возрасте 18–25 лет, у 57 – в возрасте 25–38 лет и старше. Большинство женщин начинали половую жизнь в браке, и только 8 человек начали свою сексуальную жизнь вне брака. Таким образом, 63 женщины начали сексуальную жизнь в более молодом возрасте.

Из 120 обследованных женщин 23 использовали различные методы контрацепции.

Гинекологическая патология выявлена у 28 женщин в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, у 36 обнаружены эрозии шейки матки, у 5 – нарушения менструального цикла, у 3 – патологии эндометрия матки, у 8 – кисты яичников, у 8 – бесплодие. 7 пациенток ранее перенесли операцию на органах малого таза (резекция кисты яичников, миомэктомия и др.). В анамнезе у 9 пациенток были инфекционные заболевания мочеполовых органов специфической этиологии, у 4 из них было 2 параллельных заболевания. Анализ данных инфекций, передающихся половым путем, представлен в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что в анамнезе пациенток с ИЧН преобладала герпесвирусная и хламидиозная инфекции. Исследование родовых функций обследуемых пациенток показало, что 28 из них были беременны впервые, 92 – повторно. Акушерский анамнез пациенток с ИЧН представлен в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у 30 женщин в прошлом были аборты. В постабортный период 9 человек перенесли различные осложнения: эндометрит – 3, повторное выскабливание полости матки – 6. У 21 обследованной пациентки в анамнезе отмечены выкидыши, у 4 – неразвивающаяся (замершая) беременность. Так, различные варианты нарушения беременности, сопровождающиеся выскабливанием полости матки, отмечены у 35 женщин.

Таблица 3**Инфекции, передающиеся половым путем, у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью по данным анамнеза****Table 3****Sexually transmitted infections in patients with cervical insufficiency according to medical history**

Нозология	Абс.	%
Трихомоноз	14	11,6
Гонорея	1	0,8
Хламидиоз	18	15
Герпес	16	13,3
Гарднереллез	8	6,6
Общее количество пациенток с указанными инфекциями	57	47,5

Преждевременные роды наблюдались у 58 женщин, у 23,1% которых во время беременности была установлена ИЦН. У 15 обследованных отмечены ускоренные роды, у 19 – слабость родовой деятельности, у 9 – преждевременное излитие околоплодных вод, у 13 – разрыв мягких тканей, эпизиотомия, у 2 – преждевременное отделение плаценты и гипотоническое кровотечение.

Средний вес новорожденных составил $3230,3 \pm 534,43$ грамма. Роды крупным плодом отмечены у 5 (4,7%) обследованных. У 12 беременных были преждевременные роды, у 21 – выкидыши во втором триместре. Причинами прерывания беременности по данным анамнеза стали: ИЦН, риск прерывания беременности – 12 человек, преждевременная отслойка плаценты – 2, преждевременное излитие околоплодных вод – 8, инфекция – 14 человек.

Таблица 4**Акушерский анамнез у пациенток с ИЦН****Table 4****Obstetric history in patients with cervical insufficiency**

Акушерский анамнез	Абс.	%
Аборт	14	11,6
Медицинский аборт	2	1,7
Мини-аборт:	19	13,3
– 1	9	7,5
– 2	8	5,6
– 3 и более	2	1,7
Выкидыш:	81	67,5
– до 14 недель	40	33,3
– 15–20 недель	16	13,3
– 21–30 недель	25	20,8
Неразвивающаяся беременность:	4	3,2
– в I триместре	3	2,5
– во II триместре	1	0,8
Своевременные роды:	90	75
– 1	36	30
– 2	50	41,6
– 3 и более	4	3,4
Преждевременные роды	52	26,6

Таким образом, изучение анамнеза у обследованных женщин показывает, что в 14,9% случаев они родились от матерей с осложненным течением беременности. В структуре принадлежности к социальным группам ИЦН чаще всего встречается у горожан – домохозяек и служащих. У наших пациенток отмечался высокий инфекционный индекс – 71,3%, высокая частота экстрагенитальной патологии – 77,7%. У 15,6% обследованных наблюдалось позднее начало менструальной функции (в возрасте 15 лет и позже), у 14,3% – метроррагия, у 28,2% – алгоменорея. Выявлены высокая частота встречаемости гинекологической патологии – 29,7%, в которой наибольшее значение имеет эрозия шейки матки. У обследованных женщин течение предыдущих беременностей осложнялось преждевременным истечением околоплодных вод в 17 случаях, ускоренными родами в 25 случаях, слабостью родовой деятельности в 9 случаях, разрывом мягких тканей влагалища в 13 случаях. Таким

Таблица 5
Факторы риска развития истмико-цервикальной недостаточности по данным анамнеза
Table 5
Risk factors for cervical insufficiency according to medical history

Факторы риска	Основная группа – пессарий (n, %), 50 человек	Вторая группа – хирургическая коррекция (n, %), 50 человек	Контрольная группа (n, %), 20 человек
Травматические причины ИЦН			
Выскабливание полости матки после аборта, выкидыша, неразвивающейся беременности, из-за дисфункционального маточного кровотечения и др.	12 (24)	7 (14)	5 (25)
В анамнезе роды крупным плодом, ускоренные роды, разрыв шейки матки, осмотр полости матки и др.	17 (34)	21 (42)	0 (0)
Лечение эрозии шейки матки	16 (32)	9 (18)	4 (20)
Инфекционные причины ИЦН			
Воспалительные заболевания органов малого таза	28 (56)	22 (44)	7 (35)
Раннее начало (до 18 лет) половой жизни	4 (8)	5 (10)	3 (15)
Гормональные причины ИЦН			
Позднее (старше 15 лет) менархе	6 (12)	7 (14)	2 (10)
Полименорея	6 (12)	4 (8)	0 (0)
Алгоменорея	37 (74)	12 (24)	3 (15)
Опухолеподобные образования яичников	2 (4)	4 (8)	2 (10)
Смешанные причины ИЦН			
Детские инфекции	44 (88)	39 (78)	9 (45)
Экстрагенитальная патология	19 (38)	16 (32)	14 (70)
Оперативные вмешательства	4 (8)	5 (10)	3 (15)
Раннее излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипотонические кровотечения и др.	12 (24)	7 (14)	0 (0)

образом, данные анамнеза дают основания полагать, что у женщин, которых мы ис-следуем, могут быть следующие факторы развития ИЦН:

- 1) травматический;
- 2) инфекционный;
- 3) гормональный;
- 4) смешанный.

В табл. 5 указаны факторы риска ИЦН с учетом возможных причин. Для оценки влияния факторов риска на развитие ИЦН был проведен корреляционный анализ группы (n=50) с установленным разгрузочным акушерским пессарием с группой бе-ременных с хирургической коррекцией ИЦН (n=50) и группой контроля (n=20).

Таким образом, у обследованных женщин имело место различное сочетание фак-торов риска развития ИЦН. В среднем на каждую пациентку приходился отрицатель-ный фактор риска 5,8.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью с высокой частотой вы-являются факторы риска, включающие патологические состояния, обусловленные травматическим, инфекционным, гормональным генезом, а также их сочетанием. Следующие факторы оказались значимыми для развития ИЦН ($p<0,05$): наличие осложненных родов в анамнезе, лечение эрозии шейки матки, инфекции, передаю-щиеся половым путем, детские инфекции, полименорея.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhuravlev A.Yu., Zanko S.N. (1999) *Isthmic-cervical insufficiency as a risk factor for premature birth. Possibilities of prevention, diagnostics and treatment. Quality and efficiency of applied technologies: Collection of scientific papers*. Vitebsk. P. 59–61.
2. Sidelnikova V.M. (2003) *Habitual loss of pregnancy*. M.: Triada-X.
3. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal/Neonatal Med.* 2016;21(2):106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009
4. Sentilles L., Senat M.V., Ancel P.Y., et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217–224. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035
5. Agrut K.R., Pasman N.M., et al. Evaluation of the effectiveness of modern methods for correcting isthmic-cervical insufficiency. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2020;2:16–20.
6. Astrakhantseva M.M., Breusenko L.E., Lebedev E.V., et al. Isthmic-cervical insufficiency. Diagnostics and correction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(2):83–88.
7. Bespalova O.N. Choice of method for correcting isthmic-cervical insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):157–168.
8. Koullali B., Westervelt A.R., Myers K.M., et al. Prevention of preterm birth: Novel Interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017 Dec;41(8):505–510. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.08.009
9. Brown R., Gagnon R., Delisle M-F. Cervical insufficiency and cervical cerclage. SOGC Clinical Practice Guidelines. *Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(12):1115–1127. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7

МАГНЕЛЭНД В₆

ЖИТЬ СПОКОЙНЕЕ



Произведено из субстанций
Dr. Paul Lohmann GmbH KG,
Германия



Хелатная форма
магния с лучшей
переносимостью



Может быть назначен при:

- нервозности, раздражительности, слабой тревоге
- приходящей усталости
- судорогах, ощущениях покалывания

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Применение при беременности после консультации с врачом. Производитель белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД»



Это работает!



Волковец Э.Н.¹✉, Грудницкая Е.Н.¹, Степанова Ю.И.², Юрага Т.М.²

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

²Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Влияние физических факторов на содержание кортизола в слюне и психоэмоциональный статус женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Волковец Э.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Грудницкая Е.Н.; редактирование, обработка, написание текста – Степанова Ю.И.; редактирование – Юрага Т.М.

Подана: 24.06.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: volkovec.eleonora@mail.ru

Резюме

Введение. Потеря беременности – огромный стресс для женщины, особенно при желанной беременности. Улучшение психоэмоционального статуса и уменьшение боли с учетом частоты и значимости осложнений после аборта являются важными направлениями реабилитации.

Цель. Оценить влияние раннего комплексного воздействия физическими факторами на психоэмоциональный статус и интенсивность боли во взаимосвязи с содержанием кортизола в слюне у женщин с неразвивающейся беременностью после аборта.

Материалы и методы. Проведено двухэтапное когортное исследование. На 1-м этапе исследования оценивали содержание кортизола в слюне у женщин с неразвивающейся беременностью (основная группа, $n=100$) и у здоровых беременных ($n=33$) в первом триместре. На 2-м этапе определяли взаимосвязь между содержанием кортизола и психоэмоциональным статусом с интенсивностью боли после аборта у женщин, прошедших физиотерапевтическую реабилитацию (подгруппа 1, $n=53$) и без нее (подгруппа 2, $n=47$).

Результаты. У женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре выявлены изменения психоэмоционального статуса на фоне повышения содержания кортизола в слюне в 1,3 раза в сравнении со здоровыми беременными ($p=0,012$). Установлены ассоциации между содержанием кортизола и тревогой ($r_s=0,70$), стрессом ($r_s=0,74$) при поступлении, а также взаимосвязь в 1-е сутки после аборта с болью ($r_s=0,76$), депрессией ($r_s=0,62$), тревогой ($r_s=0,73$), стрессом ($r_s=0,76$). Воздействие физическими факторами способствовало снижению содержания кортизола в слюне в 1,9 раза относительно исходного ($p_2=0,026$) и в 1,3 раза ($p_1=0,029$) в сравнении с подгруппой 2 на фоне повышения стрессоустойчивости, снижения боли и частоты тревожных расстройств.

Заключение. Установлена эффективность воздействия физическими факторами в постабортном периоде, что обеспечивает стабилизацию стрессреализующих систем, уменьшение боли и улучшение психоэмоционального статуса.

Ключевые слова: кортизол, боль, психоэмоциональный статус, неразвивающаяся беременность, физиотерапия

Volkovets E.¹✉, Grudnitskaya E.¹, Stepanova Yu.², Yuraga T.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Influence of Physical Factors on the Content of Cortisol in Saliva and Psychoemotional Status of Women with a Non-Developing Pregnancy in the First Trimester

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing of the text – Volkovets E.; concept and design of the study, editing – Grudnitskaya E.; editing, processing, writing of the text – Stepanova Yu.; editing – Yuraga T.

Submitted: 24.06.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: volkovec.eleonora@mail.ru

Abstract

Introduction. Pregnancy loss is a huge stress for a woman, especially if the pregnancy is wanted. Improving the psychoemotional status (PES) and reducing pain, given the frequency and significance of complications after abortion, are important areas of rehabilitation.

Purpose. To assess the effect of early complex exposure to physical factors on PES and pain intensity in relation to the content of cortisol in saliva in women with non-developing pregnancy after abortion.

Materials and methods. A two-stage cohort study was conducted. At the first stage of the study, the cortisol content in saliva was assessed in women with non-developing pregnancy (main group, n=100) and in healthy pregnant women (n=33) in the first trimester. At the second stage, the relationship between the cortisol content and PES with the intensity of pain after abortion was determined in women who underwent physiotherapeutic rehabilitation (subgroup 1, n=53) and without it (subgroup 2, n=47).

Results. In women with non-viable pregnancy in the first trimester, changes in PES were found against the background of an increase in the cortisol content in the saliva by 1.3 times compared to healthy pregnant women ($p=0,012$). Associations were established between the cortisol content with anxiety ($r_s=0,70$) and stress ($r_s=0,74$) upon admission, as well as a relationship on the 1st day after abortion with pain ($r_s=0,76$), depression ($r_s=0,62$), anxiety ($r_s=0,73$), stress ($r_s=0,76$). Exposure to physical factors contributed to a decrease in the cortisol content in the saliva by 1.9 times relative to the initial ($p=0,026$) and

by 1.3 times ($p_1=0,029$) compared to subgroup 2 against the background of increased stress resistance, decreased pain and the frequency of anxiety disorders.

Conclusion. The effectiveness of exposure to physical factors in the post-abortion period has been established, which ensures stabilization of stress-realizing systems, reduction of pain and improvement of PES.

Keywords: cortisol, pain, stress, non-viable pregnancy, physical therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Неразвивающаяся беременность (О02.0), входящая в структуру репродуктивных потерь, представляет собой невосполнимую утрату, что особенно важно при существующей неблагоприятной демографической ситуации. Отсутствие наступления ожидаемой стадии родительства является травмой, что вызывает тревогу и изменения в психоэмоциональном состоянии женщины, создавая угрозу развития депрессии и посттравматического стрессового расстройства, повышенной нервности, негативных переживаний, напряженности, беспокойства и раздражительности [1–3].

Стресс рассматривается как состояние угрозы для гомеостаза, управление которым включает эндокринную, нервную и иммунную системы. Стероидный гормон кортизол, вырабатываемый в ответ на стресс, был широко изучен и является важным фактором в психосоциальных, физиологических, эволюционных, клинических, экспериментальных и поведенческих исследованиях. Повышение его содержания может приводить к повышению тревожности и утомляемости, снижая адаптационные возможности организма [4].

Согласно пересмотренному определению (2020) Международной ассоциации по изучению боли (IASP), «боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей либо схожее с таковым переживанием» [5, с. 1977]. Боль – один из главных компонентов защитной системы организма. Ощущение боли взаимосвязано с эмоциональным состоянием, уровнем тревожности и дискомфорта во время прерывания беременности. Ввиду особенности иннервации дна и тела матки (симпатические нервы (E1–L1) в составе яичникового сплетения, крестцово-маточных и собственных связок яичника) боль локализуется внизу живота и может иррадиировать в поясничную область. В результате сокращения матки она может быть спастического или схваткообразного характера. Расширение шейки матки усиливает ощущение боли. Длительная или сильная боль сопровождается гиперактивацией стрессреализующих систем, изменением физиологических параметров и истощением адаптационных резервов организма, что приводит к задержке восстановления и выздоровления [6].

Для купирования острой боли при прерывании беременности, согласно рекомендациям ВОЗ, применяются нестероидные противовоспалительные средства, позволяющие значительно уменьшить потребность в наркотических анальгетиках и снизить риск развития побочных эффектов от их применения [7]. Индивидуальный опыт переживания боли, реакция на боль и обезболивающие препараты сложны и могут различаться в зависимости от социально-экономического статуса, культурных факторов, физиологии и генетики [8].

Физиотерапевтические методы широко применяются в медицинской практике с целью обезболивания, способствуя восстановлению психоэмоционального состояния и стимуляции компенсаторно-приспособительных реакций. Методики физиолечения устраниют воспаление и отек (магнитное поле), улучшают обмен в тканях и блокируют ноцицептивные волокна (магнитосветолазерное излучение), нормализуют возбудимость рецепторов и восстанавливают поврежденные ткани (электрические импульсы) [9–12]. Комплексное применение физических факторов повышает эффективность воздействия, а также усиливает влияние обезболивающих и нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, уменьшая их дозировки и побочное действие [11, 12].

Наш коллектив авторов считает актуальными разработку и внедрение в широкую клиническую практику ранней реабилитации после прерывания беременности с комплексным применением физических факторов, способствующих уменьшению болевого синдрома и улучшению психоэмоционального статуса женщины, с целью восстановления организма и предупреждения развития осложнений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние раннего комплексного воздействия физическими факторами на психоэмоциональное состояние и интенсивность боли во взаимосвязи с содержанием кортизола в слюне у женщин с неразвивающейся беременностью после аборта.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В двухэтапном когортном сравнительном исследовании приняли участие 133 беременные женщины до 12 недель гестации. Женщины с неразвивающейся беременностью (n=100), госпитализированные в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» для оказания медицинской помощи, составили основную группу, женщины с физиологически протекающей беременностью (n=33) – группу сравнения. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 49 лет; первый триместр беременности; погибшее плодное яйцо или физиологически протекающая беременность; согласие на участие в научном исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность; второй и третий триместр беременности; угрожающий аборт; самоизъявление выкидыши; внематочная беременность; острые и хронические заболевания, патологические состояния в стадии декомпенсации; отказ от обследования или участия в научном исследовании.

Первичная конечная точка первого этапа – сравнительный анализ содержания кортизола в слюне у женщин с физиологически протекающей беременностью и у пациенток с неразвивающейся беременностью при их поступлении в стационар.

В соответствии с клиническим протоколом («Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» МЗ РБ № 17 от 19.02.2018) женщинам основной группы (n=100) выполнен медикаментозный или хирургический аборт.

Вторичная конечная точка первого этапа – исследование корреляции между содержанием кортизола в слюне и психоэмоциональным статусом и болью у женщин с неразвивающейся беременностью при поступлении в стационар и в 1-е сутки после аборта.



После прерывания беременности рекомендован курс воздействия физическими факторами (низкочастотное магнитное поле, магнитосветолазерное излучение, электрические импульсы) – процедуры один раз в день через 15 минут, ежедневно в течение восьми дней. У всех женщин из когорты на 1-е и 8-е сутки после аборта определяли содержание кортизола в слюне, оценивали психоэмоциональное состояние и интенсивность боли. В зависимости от прохождения курса физиолечения сформированы две подгруппы: в подгруппу 1 вошли женщины, получавшие воздействие физическими факторами ($n=57$), в подгруппу 2 – женщины без данного воздействия ($n=43$).

Первичная конечная точка второго этапа – анализ воздействия физических факторов на психоэмоциональное состояние и интенсивность боли во взаимосвязи с содержанием кортизола в слюне у женщин после прерывания неразвивающейся беременности.

Смешанную нестимулированную слюну собирали утром путем сплевывания в чистые сухие полиэтиленовые пробирки после прополаскивания полости рта водой в течение 5–10 секунд. Концентрацию свободного кортизола определяли с помощью тест-наборов Diametra (Италия) иммуноферментным методом. Наличие склонности к депрессии, чувства тревоги, трудностей с расслаблением, нервного возбуждения и раздражительности определяли по валидированной шкале депрессии, тревоги и стресса № 21 (DASS-21) [13, 14]. Для оценки интенсивности боли использовали валидированную балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [15].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ Statistica 12.0, Microsoft Office Excel 2016, AtteStat 8.0, MedCalc 15.8. Используя критерий Шапиро – Уилка, проверяли числовые значения на нормальность распределения. Качественные показатели представлены в виде частоты или доли в группе (%). Количественные показатели с нормальным распределением представляли в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При распределении, отличном от нормального, данные описывали с помощью медианы (Me) и интервала между 25-м и 75-м процентилями [Q1; Q3]. По точному критерию Фишера оценивали однородность состава сравниваемых групп, критерий χ^2 Пирсона применяли для обработки качественных (частотных) данных в независимых и зависимых группах. Для анализа различий в группах по количественному параметру использовали непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни для независимых групп, критерий Вилкоксона – для зависимых групп. Наличие связи двух случайных величин и оценка существенности этой связи определены с помощью корреляционного анализа Спирмена, где линейный коэффициент корреляции (r_s) принимает значения от -1 (обратная связь) до +1 (прямая функциональная связь), а при $r=0$ связь отсутствует. Вероятность улучшения состояния пациенток после воздействия физическими факторами рассчитывали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Статистически значимыми являлись результаты при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однородность исследуемых групп по возрасту (средний возраст 34,5 (7,0) года), экстрагенитальной и гинекологической патологии подтверждена статистически ($p>0,05$).

Установлено, что медианное содержание кортизола в слюне у женщин с неразвивающейся беременностью при поступлении в стационар, достигающее 7,7 [5,1; 9,1] нмоль/л, превышало в 1,3 раза таковое в группе сравнения (6,1 [5,6; 7,0] нмоль/л ($p=0,012$)). Повышение уровня кортизола в основной группе подтверждает, что потеря беременности является травмой и сопровождается активизацией стрессреализующих систем и усилением синтеза данного гормона.

В крови кортизол существует в двух формах: большая его часть связана с белками-носителями, а меньшая существует в растворимой свободной форме. Кортизол слюны – концентрация свободной, физиологически активной фракции гормона, циркулирующего в крови, поэтому этот показатель отражает гормональные изменения в организме человека, связанные с наличием острого и хронического стресса [16]. По данным ряда исследований, концентрация кортизола в слюне прямо пропорциональна его концентрации в сыворотке крови, а простота, неинвазивность и доступность методики исследования слюны являются преимуществами по сравнению с исследованиями сыворотки крови [17, 18].

При госпитализации у женщин основной группы ($n=100$) болевой синдром отсутствовал, оценка психоэмоционального состояния по шкале DASS-21 вывела его дестабилизацию: в 2% (2/100) случаев наблюдались легкие симптомы депрессивного спектра, в 42% (42/100) случаев – легкие тревожные переживания, в 30% (30/100) случаев – слабый уровень стресса, в 15% (15/100) случаев – стресс на фоне нервного возбуждения и повышенного напряжения.

Проведен анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией кортизола в слюне и балльной оценкой психоэмоционального статуса по шкале DASS-21 в основной группе при поступлении в стационар и на 1-е сутки после аборта до воздействия физическими факторами, что представлено в табл. 1. Выявлено, что при госпитализации депрессия была несущественным фактором дестабилизации психоэмоционального статуса у женщин с неразвивающейся беременностью. В то же время у пациенток обнаружена выраженная корреляционная зависимость уровней тревоги, стресса от содержания кортизола в слюне ($r_s=0,70$ и $r_s=0,74$ соответственно). В 1-е сутки после аборта установлена прямая значимая взаимосвязь между депрессией, тревогой, стрессом и содержанием кортизола в слюне, свидетельствующая об усилении дестабилизации психоэмоционального состояния всех обследуемых женщин в этот срок наблюдения и подтверждающая, что прерывание беременности оказывает влияние на психическое здоровье женщины.

В этот же период наблюдения установлена прямая ассоциативная взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома в баллах по ВАШ и концентрацией кортизола в слюне ($r_s=0,76$, $p=0,01$), что отображено на рис. 1. Следовательно, усиление боли по ВАШ взаимосвязано с повышенным содержанием кортизола и активизацией воспалительных процессов в организме, что установлено нами ранее [19].

По данным литературы, боль может активировать физиологические стрессовые реакции, и наоборот, стресс является важным модулятором восприятия боли [20]. Обширные данные эпидемиологических исследований показали, что женщины подвержены значительно большему риску развития многих клинических болевых синдромов, и, по мнению Zimmer et al. (2000), послеоперационная и процедурная боль у женщин может быть более сильной, чем у мужчин [21]. По результатам исследования с участием 155 женщин, перенесших хирургический аборт, установлена

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между содержанием кортизола в слюне и балльной оценкой уровня депрессии, тревоги и стресса по шкале DASS-21 у пациенток основной группы (n=100) при поступлении в стационар и в 1-е сутки после аборта до воздействия физическими факторами

Table 1

Results of the correlation analysis of the relationship between the content of cortisol in saliva and the score for the level of depression, anxiety and stress on the DASS-21 scale in patients of the main group (n=100) upon admission to the hospital and on the first day after the abortion before exposure to physical factors

Показатель по шкале DASS-21	При поступлении, n=100		В 1-е сутки после аборта до лечения, n=100	
	Содержание кортизола в слюне, нмоль/л (r_s)	p	Содержание кортизола в слюне, нмоль/л (r_s)	p
Депрессия, баллы	0,23	0,231	0,62	0,024
Тревога, баллы	0,70	0,032	0,73	0,014
Стресс, баллы	0,74	0,027	0,76	0,000

Примечания: p – статистическая значимость при $p < 0,05$ по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s).

значительная корреляция между содержанием кортизола и болью, а также между содержанием кортизола и тревожностью, что подтверждает взаимосвязь между тревожностью и болью [22], которые опосредованы единными стрессреализующими механизмами, как предполагают Belanger E. et al. (1989) [23], Gatti A.P. (2018) [24].

Следовательно, психоэмоциональный статус и интенсивность боли у женщин с неразвивающейся беременностью после аборта напрямую ассоциированы с повышенным синтезом кортизола в организме. Выявленные ассоциации свидетельствуют

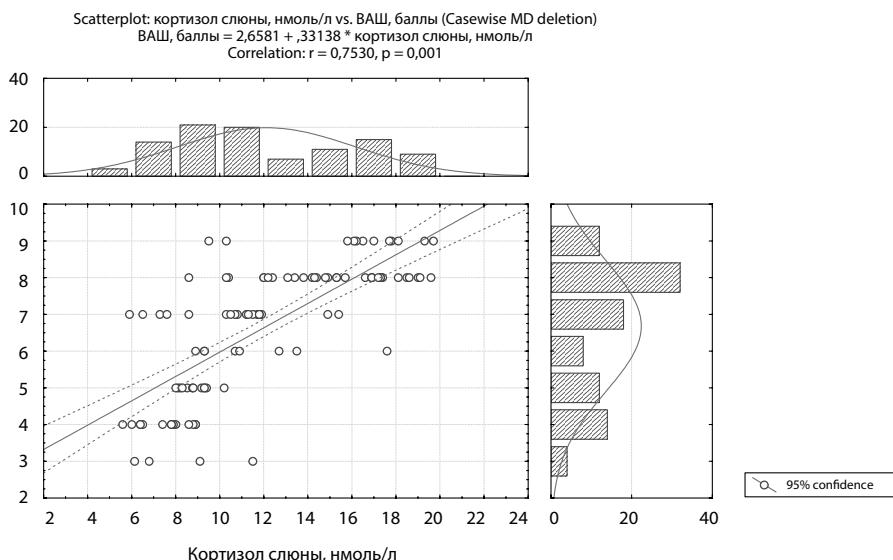


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между содержанием кортизола в слюне и балльной оценкой интенсивности болевого синдрома у пациенток основной группы (n=100) в 1-е сутки после аборта до воздействия физическими факторами

Fig. 1. Correlation relationship between the content of cortisol in saliva and the score assessment of the intensity of pain syndrome in patients of the main group (n=100) on the 1st day after abortion before exposure to physical factors

о том, что определение содержания кортизола в слюне является надежным маркером стрессовой реакции и может стать диагностическим инструментом оценки эффективности ранней реабилитации, заключающейся в стабилизации психоэмоционального состояния, уменьшении болевого синдрома и, следовательно, в улучшении качества жизни женщин с неразвивающейся беременностью после аборта.

По итогам второго этапа исследования женщины основной группы были распределены в зависимости от воздействия физического фактора: подгруппа 1 (n=53) – с курсом физиолечения, подгруппа 2 (n=47) – отказавшиеся от него. Исследуемые подгруппы были сопоставимы по возрасту, данным соматического и гинекологического анамнеза, способу прерывания беременности ($p>0,05$).

В табл. 2 представлены результаты определения содержания кортизола в слюне пациенток обеих подгрупп на втором этапе исследования. При межгрупповом анализе установлено, что в наблюдаемых подгруппах в 1-е сутки после аборта до курса физиотерапии отсутствовала статистически значимая разница по данному показателю ($p>0,05$). На 8-е сутки в подгруппе 1 содержание кортизола было в 1,3 раза ($p_1=0,029$) ниже, чем в подгруппе 2 без физиолечения. Внутригрупповой анализ показал снижение содержания кортизола в слюнной жидкости относительно исходного уровня: в 1,9 раза ($p_2=0,026$) в подгруппе 1 с физиолечением и в 1,5 раза ($p_2=0,037$) в подгруппе 2 без него. Полученные данные отражают эффективность комплекса физиотерапевтических методов в нормализации процесса адаптации организма после прерывания беременности.

Проведена оценка психоэмоционального состояния женщин двух подгрупп основной группы после прерывания беременности по результатам анкетирования по шкале DASS-21 в двух сроках наблюдения. В 1-е сутки после аборта до воздействия физическими факторами межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий в исследуемых подгруппах ($p>0,05$), что представлено на рис. 2.

На 8-е сутки в подгруппе 1 отмечено статистически значимое повышение стрессоустойчивости, снижение частоты тревожных и депрессивных расстройств под влиянием физических факторов на организм женщин в раннем постабортном периоде в сравнении с данными подгруппы 2, что представлено в табл. 3. У женщин,

Таблица 2

Содержание кортизола слюны у женщин основной группы на 1-е и 8-е сутки после прерывания неразвивающейся беременности в зависимости от воздействия физического фактора, Me [Q1; Q3]

Table 2

Salivary cortisol content in women of the main group on the 1st and 8th day after termination of a non-developing pregnancy depending on the impact of a physical factor, Me [Q1; Q3]

Подгруппы наблюдения	Содержание кортизола в слюне, нмоль/л			
	1-е сутки после аборта	p	8-е сутки после аборта	p ₁
Подгруппа 1, n=53	11,5 [8,8; 15,7]	0,342	5,9 [3,9; 7,4], p ₂ =0,026	0,029
Подгруппа 2, n=47	11,3 [8,7; 15,6]		7,7 [6,8; 9,9], p ₂ =0,037	

Примечания: p – статистически значимые различия между данными двух подгрупп в 1-е сутки после аборта при $p<0,05$ по U-критерию Манна – Уитни; p₁ – статистически значимые различия между данными двух подгрупп на 8-е сутки после аборта при $p<0,05$ по U-критерию Манна – Уитни; p₂ – статистически значимые различия между данными одной подгруппы в разные сроки наблюдения при $p<0,05$ по критерию Вилкоксона для зависимых групп.

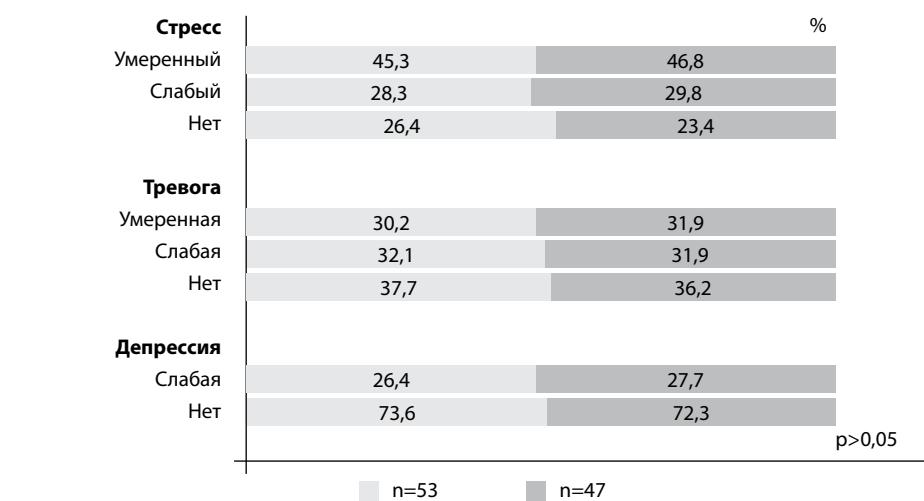


Рис. 2. Показатели депрессии, тревоги и стресса по шкале DASS-21 у женщин подгруппы 1 (n=53) с физиолечением и подгруппы 2 (n=47) без него в 1-е сутки после прерывания неразвивающейся беременности до воздействия физическими факторами, %

Fig. 2. Depression, anxiety and stress indicators according to the DASS-21 scale in women of subgroup 1 (n=53) with physiotherapy and subgroup 2 (n=47) without it on the first day after termination of a non-developing pregnancy before exposure to physical factors, %

получавших курс физиотерапии после прерывания неразвивающейся беременности, вероятность отсутствия депрессии, тревоги и стресса по ОШ была статистически значимо выше в 6,89 (95% ДИ 1,43–33,33; $p=0,016$) раза, в 2,92 (95% ДИ 1,18–7,18; $p=0,019$) раза и в 4,68 (95% ДИ 1,87–11,7; $p=0,001$) раза соответственно.

Таблица 3

Показатели депрессии, тревоги и стресса по шкале DASS-21 у женщин основной группы на 8-е сутки после прерывания неразвивающейся беременности в зависимости от воздействия физического фактора, ОШ (95% ДИ)

Table 3

Depression, anxiety and stress scores according to the DASS-21 scale in women of the main group on the 8th day after termination of a non-developing pregnancy depending on the impact of the physical factor, OR (95% CI)

Признак	Подгруппа 1, n=53, abs (%)	Подгруппа 2, n=47, abs (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Депрессия				
Нет	51 (96,2%)	37 (78,7%)	0,016	6,89 (1,43–33,33)
Слабая	2 (3,8%)	10 (21,3%)	0,016	0,14 (0,03–0,70)
Тревога				
Нет	43 (81,1%)	28 (59,6%)	0,019	2,92 (1,18–7,18)
Слабая	10 (18,9%)	19 (40,4%)	0,019	0,34 (0,13–0,84)
Стресс				
Нет	44 (83,0%)	24 (51,1%)	0,001	4,68 (1,87–11,7)
Слабый	9 (17,0%)	23 (48,9%)	0,001	0,21 (0,08–0,53)

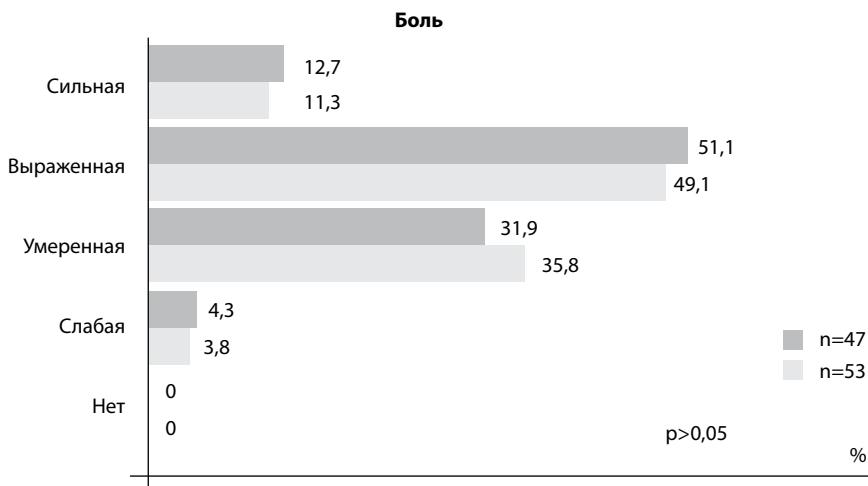


Рис. 3. Показатели интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ у женщин подгруппы 1 (n=53) с физиолечением и подгруппы 2 (n=47) без него в 1-е сутки после прерывания неразвивающейся беременности до воздействия физическими факторами

Fig. 3. Pain intensity indices according to the VAS scale in women of subgroup 1 (n=53) with physiotherapy and subgroup 2 (n=47) without it on the first day after termination of a non-viable pregnancy before exposure to physical factors

Внутригрупповой анализ данных после аборта в динамике наблюдения установил, что только в подгруппе 1 с физиолечением в 7 раз ($p=0,005$) снизился уровень слабой депрессии, в 2,2 раза ($p=0,021$) увеличилось количество женщин без тревоги и в 3,2 раза ($p=0,0013$) – без стресса. В обеих подгруппах отсутствовали случаи умеренной тревоги и умеренного стресса в эти сроки наблюдения.

Результаты оценки интенсивности боли с помощью анкетирования по шкале ВАШ представлены на рис. 3 и в табл. 4. Межгрупповой анализ в 1-е сутки после аборта до воздействия физическими факторами не выявил статистически значимых различий в подгруппах ($p>0,05$). На 8-е сутки межгрупповой анализ показал, что вероятность отсутствия боли у пациенток в 12,1 (95% ДИ 4,50–32,52; $p=0,0001$) раза была выше после прохождения курса физиолечения.

Таблица 4

Показатели интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ у женщин основной группы на 8-е сутки после прерывания неразвивающейся беременности в зависимости от воздействия физического фактора, ОШ (95% ДИ)

Table 4

Pain intensity indices according to the VAS scale in women of the main group on the 8th day after termination of a non-viable pregnancy depending on the impact of the physical factor, OR (95% CI)

Признак	Подгруппа 1, n=53, abs (%)	Подгруппа 2, n=47, abs (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Интенсивность боли				
Нет	36 (67,9%)	7 (14,9%)	0,0001	12,1 (4,50–32,52)
Слабая	15 (28,3%)	30 (63,8%)	0,0005	0,22 (0,09–0,51)
Умеренная	2 (3,8%)	10 (21,3%)	0,0164	0,15 (0,03–0,70)



При внутригрупповом анализе установлено, что на 8-е сутки после аборта статистически значимо увеличилось количество женщин без боли с 0% до 67,9% случаев ($p=0,000$) в подгруппе 1 с физиолечением и с 0% до 14,9% ($p=0,000$) в подгруппе 2 без него. Также в сравнении с исходными данными увеличилось количество женщин со слабым болевым ощущением в 7,5 раза ($p=0,003$) в подгруппе 1 и в 14,8 раза ($p=0,000$) в подгруппе 2. Только после курса физиолечения в 9,4 раза ($p=0,001$) уменьшилось количество женщин с умеренной болью. В обеих подгруппах случаев выраженной и сильной боли не было.

Реализация репродуктивной функции женщины рассматривается как образование гестационной доминанты, которая базируется на принципиально иной конфигурации нейрогуморальной регуляции, что обеспечивает определенный гормональный фон и соответствующее ему функционирование всех физиологических и психических функций [25]. Психологические факторы играют важную роль в возникновении патологии беременности, что требует адаптации, которая может осложняться стрессовыми факторами [26]. При возникновении стрессовых ситуаций, в том числе при неразвивающейся беременности, в центральной нервной системе, наряду с гестационной доминантой, возникают другие доминантные очаги возбуждения, что отражается на психоэмоциональном состоянии женщины [27] и, по нашим данным, ассоциировано с усилением синтеза кортизола в организме, а также восприятием боли.

Существующие в настоящее время подходы к реабилитации пациенток после аборта по поводу неразвивающейся беременности не учитывают изменения психоэмоционального статуса на фоне гормонального дисбаланса у таких женщин, что, в свою очередь, затягивает период восстановления.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что управление стрессом, тревогой и болью у пациенток с неразвивающейся беременностью реализуется с помощью курсового воздействия физическими факторами, которые активируют процессы саногенеза, в том числе за счет снижения содержания кортизола в организме, что в целом способствует профилактике постабортных осложнений. Улучшение психоэмоционального статуса и снижение болевых ощущений свидетельствуют об эффективности раннего комплексного воздействия физическими факторами у женщин в раннем постабортном периоде.

■ ВЫВОДЫ

1. При неразвивающейся беременности в первом триместре у женщин обнаружены изменения в состоянии психоэмоциональной сферы, проявляющиеся повышением содержания кортизола в 1,3 раза в сравнении со здоровыми беременными ($p=0,012$): в 2% (2/100) случаев – легкие симптомы депрессивного спектра, в 42% (42/100) случаев – легкие тревожные переживания, в 30% (30/100) случаев – слабый стресс, а в 15% (15/100) случаев – на фоне нервного возбуждения и повышенного напряжения.
2. Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией кортизола в слюне и балльной оценкой психоэмоционального статуса по шкале DASS-21 у пациенток основной группы при поступлении в стационар продемонстрировал выраженные ассоциации между уровнями тревоги, стресса и содержанием кортизола в слюне ($r_s=0,70$ ($p=0,032$) и $r_s=0,74$ ($p=0,027$) соответственно). В 1-е сутки после аборта выявлена значимая взаимосвязь между содержанием кортизола

в слюне и депрессией ($r_s=0,62$, $p=0,024$), тревогой ($r_s=0,73$, $p=0,014$), стрессом ($r_s=0,76$, $p=0,000$), что свидетельствует об усилении дестабилизации психоэмоционального состояния всех обследуемых женщин в этот срок наблюдения.

3. При воздействии физическими факторами на организм женщин в раннем постабортном периоде после неразвивающейся беременности статистически значимо снижалось содержание кортизола в слюнной жидкости (в 1,9 раза относительно исходного уровня ($p_2=0,026$) и в 1,3 раза ($p_1=0,029$) в сравнении с подгруппой 2 без физиолечения в аналогичный период наблюдения), что свидетельствует о повышении стрессоустойчивости, снижении частоты тревожных и депрессивных расстройств, болевых ощущений. Совокупность полученных данных демонстрирует эффективность раннего комплексного воздействия физическими факторами на психоэмоциональное состояние и интенсивность боли во взаимосвязи с содержанием кортизола в слюне у женщин с неразвивающейся беременностью после аборта.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carr B.R., Blackwell R.E., Azziz R. (2015) *Essential reproductive medicine*. Translated from English under the general editorship of MD, prof. I.V. Kuznetsova. Moscow: Praktika. (In Russian)
2. Klier C.M., Geller P.A., Neugebauer R. Minor depressive disorder in the context of miscarriage. *J. Affect Disord.* 2000;59:13–21.
3. Engelhard I.M., Hout M.A., Arntz A. Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2001;23:62–66.
4. James K.A., Stromin J.I., Steenkamp N., et al. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1085950. doi: 10.3389/fendo.2023.1085950
5. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–1982. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939
6. Dikke G.B., Yarotskaya Y.L., Baranov I.I. Pain and pain control during medical termination of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2016;1(11):31–40. (In Russ.)
7. *Abortion care guideline*. World Health Organization, 2022.
8. Campbell C.M., Edwards R.R. Ethnic differences in pain and pain management. *Pain Manag.* 2012;2(3):219–30.
9. Samosyuk I.Z., Samosyuk N.I., Kanut M.I. Basic principles and methods of using physical factors for the treatment of pain syndromes. *International Neurological Journal.* 2005;4(4). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2673.pdf> (accessed 25 May 2025) (In Russ.)
10. Ponomarenko G.N., et al. (eds) (2023) *Physiotherapy: study*. Moscow: GEOTAR-Media. (In Russ.)
11. Ipatova M.V., Malanova T.B., Kubitskaya Y.V. Modern physiotherapy in the prevention and treatment of complications after artificial termination of pregnancy in the first trimester. *Gynecology.* 2015;17(2):81–84. (In Russ.)
12. Strugatskiy V.M., Malanova T.V., Arslanyan K.N. (eds) (2008) *Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist*. Moscow: MEDpress-inform. (In Russ.)
13. Zolotareva A.A. Systematic review of psychometric properties of the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21). *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev.* 2020;2:26–37. doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-26-37 (In Russ.)
14. Moya E., Larson L.M., Stewart R.C., et al. Reliability and validity of depression anxiety stress scale (DASS)-21 in screening for common mental disorders among postpartum women in Malawi. *BMC Psychiatry.* 2022;22:352. doi.org/10.1186/s12888-022-03994-0
15. Gélinas C., Puntillo K.A., Levin P., et al. The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. *Pain.* 2017;158:811–821.
16. Lapshina A.M., et al. Study of free cortisol in saliva to assess the function of the adrenal cortex. *Problems of Endocrinology.* 2008;54:22–27.
17. El-Farhan Rees N., et al. Measuring cortisol in serum, urine and saliva – are our assays good enough? *Ann. of Clin. Biochemistry.* 2017;54(3):308–322.
18. Garde A.H., Hansen Å.M. Long-term stability of salivary cortisol. *Scandinavian J. Clin. Lab. Invest.* 2005;65(5):433–436. doi: 10.1080/00365510510025773
19. Grudnitskaya E.N., Volkovets E.N. (2025) Medical prevention of complications after non-developing pregnancy. In: *Infections in obstetrics and gynecology. Modern possibilities of diagnostics and treatment: materials of the rep. scientific-practical. conf. with international. participation*. Minsk: Professional publications. P. 24–26.
20. Vachon-Presseau E. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87(PtB):216–23. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.014
21. Zimmer, et al. (2000) *Sex, Gender and Pain: Progress in pain research and Management*. Fillingham R.B. (ed.) Seattle: IASP Press.
22. Suliman S., et al. Comparison of pain, cortisol levels, and psychological distress in women undergoing surgical termination of pregnancy under local anaesthesia versus intravenous sedation. *BMC Psychiatry.* 2007;7:24. doi: 10.1186/1471-244X-7-24
23. Belanger E., Melzack R., Lauson P. Pain of first-trimester abortion: a study of psychosocial and medical predictors. *Pain.* 1989;36:339–350.
24. Gatti A.P. Review of Predictors of Postoperative Pain. *World J Surg Surgical Res.* 2018;1048:1–6.
25. Dobryakov I.V. (2010) *Perinatal Psychology*. St. Petersburg: Piter. (In Russ.)
26. Deynava N.V. Psychological risk factors for miscarriage. *World of Science. Pedagogy and psychology.* 2024;12(6):48PSMN624. (In Russ., abstract in Engl.)
27. Shamilova N.V. Psychological causes of impaired adaptation to pregnancy and motherhood. *Problems of modern pedagogical education.* 2016;50–2:226–232. (In Russ.)



Сафарова Г.А.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
имени А. Алиева, Баку, Азербайджан

Профиль антифосфолипидных антител и церебрально-плацентарное соотношение у беременных с ранней и поздней задержкой развития плода

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: отсутствует.

Подана: 21.05.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: gunaysafarova@cloud.com

Резюме

Введение. Несмотря на снижение перинатальной заболеваемости и смертности, задержка развития плода (ЗРП) остается одной из наиболее распространенных причин перинатальной смертности.

Цель. Определить частоту антифосфолипидных антител (АФА) у женщин с задержкой развития плода и оценить церебрально-плацентарное соотношение.

Материалы и методы. Обследованы 100 беременных женщин с ЗРП (основная группа) и 20 беременных с неосложненным течением беременности (контрольная группа). Наличие АФА определяли в крови методом ELISA. Антитела к кардиолипину, к β 2-гликопротеину и волчаночному антикоагулянту выявлялись с помощью соответствующих тест-наборов. Доплерография проведена на аппарате GE Voluson S8 (GE Healthcare, США). Для расчета церебрально-плацентарного соотношения (ЦПС) использовались индексы пульсации средней мозговой артерии (ИП СМА) и артерии пуповины (ИП ПА).

Результаты. Средний возраст пациенток основной группы составил $27,2 \pm 5,30$ года, средний срок гестации – $32,72 \pm 4,16$ недели. Плацентарная недостаточность отмечалась у 66,0% пациенток. Среди пациенток основной группы ранняя ЗРП (до 32 недель) определена у 35,0% (I группа), поздняя ЗРП – у 65,0% (II группа). В основной группе АФА наблюдались в 64,0% случаев, в контрольной группе – в 10,0% случаев ($p < 0,001$). Вероятность обнаружения положительных волчаночных антикоагулянтов и кардиолипиновых антител у пациенток с поздней ЗРП по сравнению с пациентками с ранней ЗРП была незначительно выше ($OR = 0,731$, 95% ДИ $0,318 - 1,682$, $p > 0,05$ и $OR = 0,717$, 95% ДИ $0,277 - 1,860$, $p > 0,05$). У пациенток с поздней ЗРП отмечался высокий риск наличия антител к β 2-гликопротеину I ($OR = 1,227$, 95% ДИ $0,429 - 3,514$, $p > 0,05$). В I и II группах значения ИП СМА были ниже в сравнении с контрольной группой. В группах с ЗРП определялись более высокие показатели ИП ПА и низкое значение ЦПС ($p = 0,017$) в сравнении с контрольной группой.

Заключение. У беременных с ЗРП плацентарная недостаточность наблюдалась в 66,0% случаев, положительные АФА – в 64,0%. Для эффективного ведения беременностей с ЗРП и наличием положительных антифосфолипидных антител важно определить состояние средней мозговой и пупочной артерий и церебрально-плацентарное соотношение.

Ключевые слова: задержка развития плода, плацентарная недостаточность, антифосфолипидные антитела, средняя мозговая артерия, пупочная артерия, церебрально-плацентарное соотношение

Safarova G.

Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training named after A. Aliyev, Baku,
Azerbaijan

The Profile of Antiphospholipid Antibodies and the Cerebroplacental Ratio in Pregnant Women with Early and Late Fetal Growth Restriction

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: none.

Submitted: 21.05.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: gunay.safarova78@cloud.com

Abstract

Introduction. Despite the decrease in perinatal morbidity and mortality, fetal growth restriction (FGR) remains one of the most common causes of perinatal mortality.

Purpose. To determine the frequency of antiphospholipid antibodies (aPLs) in women with fetal growth restriction and to assess the cerebroplacental ratio.

Materials and methods. 100 pregnant women with FGR (main group) and 20 pregnant women with uncomplicated pregnancy (control group) were examined. The presence of aPLs was determined in the blood by the ELISA. Antibodies to cardiolipin, antibodies to β 2-glycoprotein-1 and lupus anticoagulant were determined using appropriate test kits. Dopplerography was performed on a GE Voluson S8 device (GE Healthcare, USA). The pulsation index of the middle cerebral artery (PI MCA) and the umbilical artery (PI UA) were used to calculate the cerebroplacental ratio (CPR).

Results. The average age of the patients in the main group was $27,2 \pm 5,30$ years, the average gestation period was $32,72 \pm 4,16$ weeks. Placental insufficiency was observed in 66,0% of patients. Among the patients of the main group, early FGR (up to 32 weeks) was detected in 35,0% (group I), late FGR – in 65,0% (group II). In the main group, aPLs was detected in 64,0% of cases, in the control group – in 10,0% of cases ($p < 0,001$). The probability of detection of positive lupus anticoagulants and cardiolipin antibodies in patients with late FGR compared with early FGR was slightly higher ($OR = 0,731$, 95% CI 0,318–1,682, $p > 0,05$ и $OR = 0,717$, 95% CI 0,277–1,860, $p > 0,05$). Patients with late FGR had the highest probability of having antibodies against β 2-glycoprotein-1 ($OR = 1,227$, 95% CI 0,429–3,514, $p > 0,05$). In the groups with FGR, higher values of PI UA were determined

than in the control group. The CPI index was significantly low in patients with late AF compared with the control group ($p=0,017$).

Conclusion. In pregnant women with FGR, placental insufficiency is 66,0% of cases, and positive aPLs is in 64,0% of cases. For effective management of pregnancies with FGR and the presence of positive antiphospholipid antibodies, it is important to determine the condition of the middle cerebral artery, umbilical artery and cerebroplacental coefficient.

Keywords: fetal growth restriction, placental insufficiency, antiphospholipid antibodies, middle cerebral artery, umbilical artery, cerebroplacental ratio

■ ВВЕДЕНИЕ

Задержка развития плода (ЗРП), или задержка внутриутробного развития (ЗВУР), известна как отставания плода по росту, массе и другим фетометрическим показателям от средних нормативных для определенного срока беременности. За последние 30 лет отмечается снижение перинатальной заболеваемости и смертности, однако ЗРП остается одной из наиболее распространенных причин невыживания плода [1, 2]. По данным литературы, это осложнение встречается у 5,0–10,0% беременных во всем мире и в 50,0% случаев заканчивается мертворождением, которое чаще всего происходит после 34 недель и обычно обусловлено маточно-плацентарной недостаточностью [3].

ЗРП является следствием плацентарной недостаточности [4, 5]. Для выявления ЗРП обычно используют четыре биометрических показателя, позволяющих определить приблизительный вес плода. В некоторых рекомендациях диагноз ЗРП подтверждается, когда вес плода, оцененный с помощью ультразвукового исследования, составляет менее 10-го процентиля для соответствующего гестационного возраста [4]. ЗРП является результатом целого ряда различных заболеваний матери, плода и плаценты, приводящих к тяжелой перинатальной смертности и заболеваемости [6]. Частым фактором ЗРП становится антифосфолипидный синдром (АФС) [4, 5]. Известно, что уровень ЗРП у пациенток с АФС составляет от 6,7% до 16,0% [7, 8]. Дети, рожденные от матерей, страдающих АФС, имеют предрасположенность к ЗРП и, соответственно, низкий вес при рождении, даже если они прошли профилактическое лечение аспирином и низкодозированным нефракционированным гепарином [6]. Однако связь между антифосфолипидными антителами (АФА) и ЗРП все еще остается неясной, несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме.

Неблагоприятные исходы беременности при ЗРП часто выявляются, если при доплеровском исследовании наблюдались признаки повышенного сосудистого сопротивления плаценты. Имеется информация о связи между перераспределением мозгового кровотока и неблагоприятными кратко- и долгосрочными исходами при ЗРП [9, 10]. Кровоток в артерии пуповины характеризует степень кровоснабжения плодово-плацентарного узла [11, 12]. Однако есть данные, указывающие, что доплерография артерии пуповины не позволяет достоверно предсказать неблагоприятные перинатальные исходы при позднем развитии ЗРП [12, 13], поскольку доплеровские показатели меняются в случае обширного поражения плаценты. Предпочтительным анализатором изменений диапазона доплеровских значений является

церебрально-плацентарное соотношение, отражающее изменение церебрального кровообращения плода в результате гипоксии и повышенного маточного сопротивления [3]. Доплеровская оценка пупочного и мозгового кровообращения плода считается важной диагностической характеристикой ЗРП [11].

Данные литературы и наблюдения показывают, что тестирование АФА у женщин с ЗРП в клинической практике проводится редко. Следовательно, имеется необходимость в определении доплеровских показателей у беременных с подозрением на ЗРП.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту антифосфолипидных антител у женщин с задержкой развития плода и оценить церебрально-плацентарное соотношение.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с июня 2021 года по май 2023 года. В исследовании приняли участие 100 беременных пациенток с ЗРП (основная группа) и 20 здоровых женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа). Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Критериями включения в исследование были: пациентки с однoplодной беременностью с диагнозом «задержка развития плода», установленным с помощью УЗИ, и имеющие отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Критериями исключения были: беременные с повторяющимися самопроизвольными выкидышами, с тромбозом глубоких вен в анамнезе и аутоиммунными заболеваниями; женщины, получающие антикоагулянтную терапию, с дефицитом фактора свертывания крови до беременности, поскольку такие состояния могут дать ложноположительный результат; женщины с инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, и злокачественными новообразованиями, так как данные состояния связаны с выработкой антифосфолипидных антител; пациентки, прошедшие стероидную терапию. Информацию о течении беременности в I и II триместрах получали от самих пациенток и из записей в картах беременных. У всех участниц исследования фиксировались возраст, индекс массы тела (ИМТ) и данные акушерского анамнеза.

Наличие АФА в крови определяли методом ELISA. Образцы крови у всех пациенток после центрифugирования были разделены на сыворотки, которые были протестированы на антитела к кардиолипину (класс иммуноглобулинов IgM, IgG), антитела к β 2-гликопротеину (класс иммуноглобулинов IgM, IgG) и волчаночному антикоагулянту (иммуноглобулин, относящийся к классу IgG). Титры антител к кардиолипину (IgM, IgG) определялись тест-набором Orgentec Diagnostika (Майнц, Германия), титры антител к β 2-гликопротеину (IgM, IgG) – тест-набором IMTEC-beta-2-Glycoprotein (Human, Германия). Для выявления волчаночного антикоагулянта использовали SLE Latex Test (Human, Германия). Результаты сравнивали с калибратором отсечки и интерпретировали качественно: положительные или отрицательные. Референсные значения составляли: антитела к кардиолипину <12 Ед/мл принимались как отрицательный результат, антитела к β 2-гликопротеину <7 Ед/мл принимались как отрицательный результат, волчаночный антикоагулянт $<1/2$ принимался как отрицательный результат. Все беременные проходили ультразвуковую доплерографию на аппарате GE Voluson S8 (GE Healthcare, США). Для расчета церебрально-плацентарного соотношения (ЦПС) использовались индексы пульсации средней мозговой артерии



(ИП СМА) и артерии пуповины (ИП ПА). Церебрально-плацентарное соотношение (ЦПС) определяли как пропорцию ИП СМА к ИП ПА.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistics 16.0 для Windows (StatSoft Inc, USA), рассчитывались средние, относительные значения и стандартное отклонение показателей. Для проверки статистической значимости применялся критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера (f), Стьюдента (T) и Краскела – Уоллиса для независимых выборок. Статистические различия принимались значимыми при уровне $p<0,05$. Вычислялись отношения шансов (OR-odds ratio) с 95% доверительным интервалом.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток основной группы колебался в интервале 18–42 лет (средний возраст $27,2\pm5,30$ года), срок гестации – 20–41 неделя, в среднем $32,72\pm4,16$ недели. Женщины контрольной группы были сопоставимого возраста и срока гестации. Плацентарная недостаточность отмечалась у 66,0% пациенток. Среди пациенток основной группы ранняя ЗРП (до 32 недель) определена у 35 (35,0%), поздняя ЗРП – у 65 (65,0%), на основании чего были определены I и II группы. Характеристика пациенток групп исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика обследованных пациенток групп исследования
Table 1
Characteristics of the examined patients in the study groups

Показатель	I группа (n=35)	II группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	P
Средний возраст, лет	$26,8\pm5,9$ [18; 42]	$27,4\pm6,3$ [18; 41]	$28,4\pm6,8$ [20; 44]	$P_{k-u}=0,958$
18–25 лет, n (%)	19 (54,3)	31 (47,7)	8 (40,0)	
26–34 года, n (%)	12 (34,3)	25 (38,5)	9 (45,0)	
35–39 лет, n (%)	2 (5,7)	5 (7,7)	1 (5,0)	
40–44 года, n (%)	2 (5,7)	4 (6,1)	2 (10,0)	
ИМТ до беременности, кг/м ²	$21,6\pm1,26$ [18,2; 25,8]	$22,9\pm2,02$ [20,4; 24,8]	$20,8\pm1,14$ [19,6; 23,0]	$P>0,05$
Первая беременность, n (%)	18 (51,4)	34 (52,3)	12 (60,0)	$P>0,05$
Повторная беременность, n (%)	17 (48,6)	31 (47,7)	8 (40,0)	$P>0,05$
Плацентарная недостаточность в предыдущей беременности, n (%)	5 (14,3)	4 (6,1)	–	$P>0,05$
Первородящие, n (%)	16 (45,7)	30 (46,1)	12 (60,0)	$P>0,05$
Повторнородящие, n (%)	12 (34,3)	27 (41,5)	8 (40,0)	
Медицинский аборт, n (%)	4 (11,4)	3 (4,6)	–	$P>0,05$
Выкидыши, n (%)	3 (8,6)	5 (7,7)	–	$P>0,05$
Преждевременные роды в анамнезе, n (%)	3 (8,6)	8 (12,3)	–	$P>0,05$
Преэклампсия средней степени, n (%)	6 (17,1)	11 (16,9)	–	$P1-k=0,050$ $P2-k=0,049$
Преэклампсия тяжелой степени, n (%)	2 (5,7)	6 (9,2)	–	$P>0,05$
Плацентарная недостаточность, n (%)	8 (22,8)	58 (89,2) ¹	–	$P<0,001$

Примечание: P1–к и P2–к – статистическая значимость различий между показателями I и II групп с контрольной группой соответственно.

Данные табл. 1 свидетельствуют об отсутствии значимых различий в отношении большинства показателей между I и II группами. В то же время преэклампсия средней степени в I и II группах в сравнении с группой контроля регистрировалась значительно чаще. В предыдущей беременности между пациентками с плацентарной недостаточностью значительных различий не выявлялось, но в текущей беременности плацентарная недостаточность значительно чаще наблюдалась у пациенток II группы по сравнению с пациентками I группы.

Проведенные тесты на наличие АФА показали, что в основной группе они определялись в 64,0% случаев (n=64), в контрольной группе – в 10% случаев (n=2) ($p<0,001$). В I группе из 35 пациенток АФА определены у 21 (60,0%) женщины, во II группе из 65 пациенток выявлены у 43 (66,1%) пациенток (табл. 2).

Средние значения антител к кардиолипину IgG в I группе составили $1,93\pm1,52$ PL/ml, во II группе – $2,38\pm1,83$ PL/ml, в контрольной группе – $2,16\pm0,95$ PL/ml, по среднему значению антител к кардиолипину IgG между группами не отмечались статистические различия (соответственно $I-II\chi^2=1,298$, $p=0,198$, $I-k\chi^2=0,686$, $p=0,496$; $II-k\chi^2=0,693$, $p=0,491$, $p>0,050$; $H=3,533$, $p=0,171$, $p>0,050$). Средние значения антител к кардиолипину IgM в I группе составили $1,08\pm0,84$ PL/ml, во II группе – $1,39\pm0,83$ PL/ml, в контрольной группе – $1,56\pm0,54$ PL/ml, по среднему значению антител к кардиолипину IgM между I и II, II и контрольной группой статистические различия не отмечались (соответственно $I-II\chi^2=1,807$, $p=0,075$, $II-k\chi^2=0,982$, $p=0,331$, $p>0,050$), между I и контрольной группой отмечались статистические различия ($I-k\chi^2=2,547$, $p=0,014$, $p<0,050$). По совокупности между группами отмечались статистические различия ($H=10,072$, $p=0,006$, $p<0,010$).

Средние значения антител против β 2-гликопротеина I IgG в I группе составили $1,17\pm0,80$ PL/ml, во II группе – $1,73\pm1,04$ PL/ml, в контрольной группе – $1,16\pm0,67$ PL/ml, по среднему значению антител против β 2-гликопротеина I IgG между I и II, II и контрольной группой отмечались статистические различия (соответственно $I-II\chi^2=3,007$, $p=0,0,003$, $p<0,050$; $II-k\chi^2=2,896$, $p=0,006$, $p<0,010$), между I и контрольной группой не отмечались статистические различия ($I-k\chi^2=0,042$, $p=0,966$; $p>0,050$). По совокупности между группами отмечались статистические различия ($H=9,67$, $p=0,008$, $p<0,010$). Средние значения антител против β 2-гликопротеина I IgM в I группе составили $2,17\pm1,51$ PL/ml, во II группе – $1,89\pm0,96$ PL/ml, в контрольной

Таблица 2
Наличие АФА в группах исследования
Table 2
Presence of aPL in the study groups

Антитела	I группа (n=35)	II группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	χ^2	P
Волчаночный антикоагулянт, n (%)	14 (40,0)	31 (47,7)	1 (5,0)	I-k-7,86 II-k-11,875 I-II-0,544	I-k <p><0,010 II-k<p><0,001 I-II<p>> 0,05</p></p></p>
Антитела к кардиолипину (IgG/IgM), n (%)	8 (22,9)	19 (29,2)	1 (5,0)	I-k-2,965 II-k-4,991 I-II-0,469	I-k <p>> 0,05 II-k<p><0,05 I-II<p>> 0,05</p></p></p>
Антитела против β 2-гликопротеина I (IgG/IgM), n (%)	7 (20,0)	11 (16,9)	–	I-k-4,583 II-k-3,888 I-II-0,146	I-k <p><0,05 II-k<p><0,05 I-II<p>> 0,05</p></p></p>



группе – $1,86 \pm 0,90$ PL/ml, по среднему значению антител против $\beta 2$ -гликопротеина I IgM между группами статистические различия не отмечались (соответственно $I-II$ Т=0,985, $p=0,330$; $I-II$ Т=0,962, $p=0,340$; $II-II$ Т=0,152, $p=0,880$, $p>0,050$). По совокупности между группами не отмечались статистические различия ($H=0,311$, $p=0,856$, $p>0,050$).

Согласно представленным в табл. 2 данным, частота положительных результатов волчаночного антикоагулянта у пациенток I и II групп значительно выше, чем в контрольной группе, $p=0,006$ и $p<0,001$ соответственно. Кардиолипиновые антитела значительно чаще в сравнении с контрольным показателем определялись у пациенток II группы ($p=0,026$). Существенно чаще положительные результаты в отношении антител против $\beta 2$ -гликопротеина по сравнению с группой контроля выявлялись в I группе ($p=0,033$) и во II группе ($p=0,049$). Как видно, значительных различий в частоте положительных результатов кардиолипиновых антител и антител против $\beta 2$ -гликопротеина I между I и II группами не отмечалось.

Исследование показало, что из 21 пациентки I группы с наличием АФА у 4 (15,4%) пациенток одновременно сочетались два изотипа, и еще у четырех (15,4%) пациенток сочетались все три изотипа. Во II группе из 43 пациенток с АФА два изотипа выявлены у 11 (16,9%) пациенток, три изотипа – у 8 (12,3%) пациенток.

Проведенный статистический анализ показал, что вероятность обнаружения положительных волчаночных антикоагулянтов и кардиолипиновых антител у пациенток с поздней ЗРП по сравнению с пациентками с ранней ЗРП была незначительно выше (OR=0,731, 95% ДИ 0,318–1,682, $p>0,05$ и OR=0,717, 95% ДИ 0,277–1,860, $p>0,05$). Из определенных АФА у пациенток с поздней ЗРП была наиболее высока вероятность наличия антител против $\beta 2$ -гликопротеина I (OR=1,227, 95% ДИ 0,429–3,514), но различие не было статистически значимым ($p>0,05$).

Доплерографические данные исследуемых групп представлены в табл. 3.

Как показано в табл. 3, ИП СМА был значимо ниже в I и II группах, чем в контрольной. В группах с ЗРП определялись более высокие показатели ИП ПА, чем

Таблица 3
Доплеровские показатели пациенток групп исследования (средние, максимальные и минимальные значения)

Table 3

Doppler parameters of patients in the study groups (mean, maximum, and minimum values)

Показатель	I группа (n=35)	II группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p
ИП СМА	$1,56 \pm 0,32$ (1,18–2,70)	$1,48 \pm 0,36$ (0,70–2,56)	$2,27 \pm 0,14$ (1,34–3,30)	$p^1=0,047$ ($I-II$ $p<0,05$) $p^2=0,044$ ($II-II$ $p<0,001$) $p^{1-2}=0,868$ ($I-II$ $p>0,05$)
ИП ПА	$1,14 \pm 0,22$ (0,66–2,22)	$1,32 \pm 0,30$ (0,62–2,76)	$0,66 \pm 0,10$ (0,62–1,30)	$p^1=0,052$ ($I-II$ $p>0,05$) $p^2=0,040$ ($II-II$ $p<0,050$) $p^{1-2}=0,629$ ($I-II$ $p>0,05$)
ЦПС	$1,51 \pm 0,34$ (0,77–1,94)	$1,13 \pm 0,33$ (0,45–2,52)	$2,22 \pm 0,30$ (1,0–3,20)	$p^1=0,123$ ($I-II$ $p>0,05$) $p^2=0,017$ ($II-II$ $p<0,050$) $p^{1-2}=0,424$ ($I-II$ $p>0,05$)

Примечания: p^1 и p^2 – статистическая значимость различий между показателями I и II групп с контрольной группой соответственно; p^{1-2} – статистическая значимость различий между показателями I и II групп; ИП СМА – индекс пульсации средней мозговой артерии; ИП ПА – индекс пульсации пупочной артерии; ЦПС – церебрально-плацентарное соотношение.

в контрольной группе. Вместе с тем существенные различия между этими показателями в I и II группах не выявлялись. У пациенток II группы отмечался низкий показатель ЦПС, в сравнении с контрольной группой различия между показателями были достоверны ($p=0,017$), в сравнении с I группой статистические различия не отмечались ($p=0,424$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что обе группы с ЗРП были сопоставимы по большинству характеристик, но различались по имеющейся плацентарной недостаточности, которая выявлялась у 89,2% пациенток с поздней ЗРП против 22,8% пациенток с ранней ЗРП ($p<0,001$). Настоящее исследование продемонстрировало, что положительный результат АФА у пациенток с ЗРП на 84,4% был выше, чем в контрольной группе. Схожие результаты были получены J. Xu et al. [6], которые продемонстрировали, что женщины с положительным результатом АФА имеют более высокий риск развития ЗРП. Согласно анализу авторов, наличие АФА увеличивает вероятность развития ЗРП в 1,26 раза, что согласуется с данными A. Högdén et al. [14], которые также выявили постоянное соотношение АФА с ЗРП.

По данным нашего исследования, у пациенток с ранней и поздней ЗРП в сравнении с группой контроля выявлялось значительное число положительных результатов волчаночного антикоагулянта, антител против $\beta 2$ -гликопротеина I. Помимо этого, при поздней ЗРП наблюдалось значительное число положительных случаев наличия кардиолипиновых антител, что согласуется с данными литературы [6, 15]. Анализ J. Xu et al. [6] показал, что наличие кардиолипиновых антител является самым сильным фактором риска развития ЗРП среди пациенток с АФА, причина ЗРП может быть связана с сужением сосудов и тромбозами плаценты. Кардиолипиновые антитела подавляют выработку простациклина, который является мощным сосудорасширяющим средством и ингибитором агрегации тромбоцитов [6]. Антитела против $\beta 2$ -гликопротеина I редко обнаруживаются у пациенток с клиническими проявлениями АФС, однако являются основной мишенью АФА, играющих роль в патогенезе неблагоприятных акушерских исходов [6]. G. Saccone et al. [15] высказывалось предположение, что повышенный уровень антител против $\beta 2$ -гликопротеина I связывают с самым низким коэффициентом живорождения и самыми высокими показателями ЗРП, преждевременными ЗРП и мертворождением по сравнению только с повышенным уровнем кардиолипиновых антител или волчаночного антикоагулянта [15], что характеризует наличие сильной связи между антителами против $\beta 2$ -гликопротеина I и ЗРП [7, 14].

Исследования случай – контроль, в которых приняли участие 2257 беременных, продемонстрировали, что у значительно большего числа женщин с положительным результатом по сравнению с женщинами с отрицательным результатом на волчаночный антикоагулянт беременность осложнилась ЗРП [16]. Положительная реакция на волчаночный антикоагулянт увеличивает вероятность ЗРП в 4,65 раза [17].

Метаанализ [18] выявил, что наличие антител к кардиолипину у пациенток с ЗРП при любом сроке беременности составляло 17,0%, но данные о распространенности АФА при беременности с ЗРП после 34 недель отсутствуют. Сообщается, что появление АФА у пациенток, страдающих плацентарноопосредованными осложнениями, наблюдается в 4,9% случаев [19].

Настоящее исследование показало, что у пациенток с поздней ЗРП определялась высокая вероятность наличия антител против β 2-гликопротеина I (OR=1,227, 95% ДИ 0,429–3,514).

Полагают, что экспрессия антител против β 2-гликопротеина I не зависит от наличия АФА и обнаруживается в ткани плаценты как при осложненных, так и при нормальных беременностях [20, 21]. Было высказано предположение, что позитивность на антитела против β 2-гликопротеина I является полезным инструментом для стратификации акушерского риска у пациенток с положительными АФА. Неблагоприятные исходы беременности в большей степени связаны с наличием антител против β 2-гликопротеина I, чем с кардиолипиновыми антителами и волчаночным антикоагулянтом [22]. Присутствие антител против β 2-гликопротеина I связывают с неблагополучными исходами на протяжении всей беременности; однако сообщается о различиях в патофизиологических механизмах неблагоприятных исходов беременности на ранних и поздних сроках у пациенток с АФС [22]. Наличие антител против β 2-гликопротеина I обуславливает повышенный риск тромботических осложнений, в меньшей степени данное осложнение связано с АФС во время беременности. Подтип антител против β 2-гликопротеина I является ведущим предиктором заболеваемости на поздних сроках беременности, так как может служить механизмом возникновения и развития тромботического инфаркта плаценты [20, 22].

В настоящее время не одобрено ни одно другое эффективное вмешательство при беременности с ЗРП, кроме родов. Ранее низкий уровень ЦПС использовался в качестве маркера изменений в кровеносных сосудах головного мозга или плаценты для прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода, особенно при позднем начале ЗРП [3]. Доплерометрия помогает оценить состояние маточных артерий и артерий пуповины для определения маточно-плацентарной функции, что делает ее приемлемой для измерения роста плода. Результаты нашего исследования показали, что у пациенток с ранней и особенно с поздней ЗРП определяется низкое ЦПС. У обследованных беременных как с ранней, так и поздней ЗРП отмечалось значительное по сравнению с контрольной группой увеличение ИП СМА и снижение ИП ПА. Доплерография ПА фиксирует плацентарное сопротивление со стороны плода и плаценты [23, 24]. Задержка развития плода с поздним началом обычно вызывается более легкой формой заболевания плаценты, которое приводит к малозаметному, но хроническому состоянию гипоксии и недостаточному питанию, что инициирует отрицательные изменения в классической доплерографии ПА [23, 24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У беременных с ЗРП плацентарная недостаточность составляла 66,0% случаев, и в 64,0% случаев отмечался положительный результат на АФА. Для эффективного ведения беременностей с ЗРП и наличием положительных антифосфолипидных антител важно определять состояние средней мозговой и пупочной артерий плода и церебрально-плацентарное соотношение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J. Pers. Med.* 2024;14(7):698. doi: 10.3390/jpm14070698
2. Shcherbakova EA, Baranov AN, Revakova PP, et al. Fetal growth restriction: ways to the solution of the problem. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(6):83–95. doi: 10.17816/JOWD61809
3. Coenen H, Braun J, Köster H, et al. Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1383–1392. doi: 10.1007/s00404-021-06268-4
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicin. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97–e109. doi: 10.1097/AOG.00000000000003070
5. Orudzhova EA, Bitsadze VO, Tretyakova MV, et al. Prevention of recurrent fetal growth retardation in patients with circulating antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(2):134–142. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.309
6. Xu J, Chen D, Tian Y, et al. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:4308470. doi: 10.1155/2022/4308470
7. Albijetas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (europaps): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmunity Reviews.* 2019;18(4):406–414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
8. Zhou Z, Teng J, Sun Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3161–3168. doi: 10.1007/s10067-019-04670-7
9. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2018;23:119–125. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.00
10. Meler E, Martinez J, Boada D, et al. Doppler studies of placental function. *Placenta.* 2021;108:91–96. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.014
11. Lees C, Romero R, Stämpflija T, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: An evidence-based approach. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:366–378. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1357
12. Steller JG, Driver C, Gumina D, et al. Doppler velocimetry discordance between paired umbilical artery vessels and clinical implications in fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227:285.e1–285.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.029
13. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: Prospective cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;55:793–798. doi: 10.1002/uog.20406
14. Högdén A, Antovic A, Berg E, et al. Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus.* 2019;28(7):868–877. doi: 10.1177/0961203319852155
15. Saccoccia G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017;216(5):525–e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.026
16. Clark CA, Davidovits J, Spitzer KA, et al. The lupus anticoagulant: results from 2257 patients attending a high-risk pregnancy clinic. *Blood.* 2013;122(3):341–347. doi: 10.1182/blood-2013-02-485839
17. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research.* 2011;128(1):77–85. doi: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
18. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1869–1873. doi: 10.1002/acr.22066
19. Amikam U, Hochberg A, Shenhav M, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in Women with Placenta-Mediated Complications Delivered at >34 Weeks of Gestation. *J Clin Med.* 2023;12(13):4516. doi: 10.3390/jcm12134516
20. Liu T, Gu J, Wan L, et al. Anti-β2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2020;185:142–149. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.029
21. Fierro JJ, Velásquez M, Cadavid AP, et al. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2022;87(1):e13509. doi: 10.1111/aji.13509
22. Beltagy A, Trespidi L, Gerosa M, et al. Anti-phospholipid antibodies and reproductive failures. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13258. doi: 10.1111/aji.13258
23. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2018;23:119–125. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.004
24. Meler E, Martinez J, Boada D, et al. Doppler studies of placental function. *Placenta.* 2021;108:91–96. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.014

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.5.006>



Мороз Н.В.¹, Борейко У.Г.^{2,3} , Лакотко Н.Н.^{1,2}

¹ Клинический медицинский центр «Конфиденс», Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ ООО «БЛОССОМ КЛИНИК», Минск, Беларусь

Новые подходы в комплексном лечении хронического эндометрита как причины бесплодия и невынашивания с применением радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочным введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Пилотное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала – Мороз Н.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Борейко У.Г.; редактирование – Лакотко Н.Н.

Подана: 12.08.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: ulyana.boreiko@icloud.com

Резюме

Согласно результатам эпидемиологических исследований частота бесплодия в мире колеблется от 8 до 29%. На долю маточного фактора бесплодия приходится 24–62%, а хронический эндометрит вносит больший вклад в этот показатель. Хронический эндометрит приводит к множественным вторичным морфофункциональным изменениям, нарушению циклической трансформации и рецептивности слизистой оболочки тела матки. Нерецептивность эндометрия, а также нарушение кровоснабжения эндометриальных и субэндометриальных структур, приводящих к истончению М-Эхо, вызывают серьезные препятствия для наступления беременности.

Для достижения лучших результатов в лечении бесплодия необходимо применение комплексной двухэтапной терапии. По этой причине целью настоящего исследования является оценка эффективности применения емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии (CRMRF) в сочетании с внутриматочной аппликацией аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, на этапе восстановления морфофункционального потенциала ткани эндометрия и устранения последствий вторичных повреждений в комплексном лечении хронического эндометрита.

Двадцать восемь женщин в возрасте от 24 до 35 лет с хроническим эндометритом и бесплодием в анамнезе были разделены на 2 группы. Пациенткам основной группы проводилось медикаментозное лечение, а на втором этапе выполнены процедуры радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочной аппликацией аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. В группе контроля пациенткам проводилось медикаментозное лечение без дополнительных реабилитационных мероприятий.

В обеих группах проводилось динамическое ультразвуковое исследование для оценки толщины, эхоструктуры и наличия включений, а также доплерометрическое исследование до начала терапии и после ее окончания.

Применение на втором этапе прегравидарной подготовки эндометрия емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии (CRMRF) в сочетании с введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), позитивно влияет на маточную гемодинамику, процессы регенерации и рецепции, оказывает противовоспалительный эффект, ускоряя процесс лечения хронического эндометрита как причины бесплодия, и приводит к увеличению частоты наступления беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, нерецептивность эндометрия, бесплодие, емкостно-резистивная монополярная радиочастотная терапия, аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами

Moroz N.¹, Boreiko U.^{2,3}✉, Lakotko N.^{1,2}

¹Clinical Medical Center "Confidence", Minsk, Belarus

²Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³LLC "BLOSSOM CLINIC", Minsk, Belarus

New Approaches in the Complex Treatment of Chronic Endometritis as a Cause of Infertility and Miscarriage Using Radiofrequency Therapy in Combination with Intrauterine Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. Pilot Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, and data collection – Moroz N.; study concept and design, editing, data collection, processing, and writing – Boreiko U.; editing – Lakotko N.

Submitted: 13.08.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: ulyana.boreiko@icloud.com

Abstract

According to the results of epidemiologic studies, the incidence of infertility in the world ranges from 8 to 29%. The uterine factor of infertility accounts for 24–62%, and chronic endometritis contributes more to this figure. Chronic endometritis leads to multiple secondary morphofunctional changes, impaired cyclic transformation and receptivity of the uterine body mucosa. Non-receptivity of the endometrium, as well as impaired blood supply to endometrial and subendometrial structures, leading to thinning of the M-echo, cause serious obstacles in pregnancy.

To achieve better results in the treatment of infertility, a comprehensive two-stage therapy is necessary.

For this reason, the purpose of the present study is to evaluate the effectiveness of capacitive-resistive monopolar radiofrequency therapy (CRMRF) combined with

intrauterine application of autologous platelet-rich plasma at the stage of restoration of morphofunctional potential of endometrial tissue and elimination of secondary damage in the complex treatment of chronic endometritis.

Twenty-eight women aged 24 to 35 years with chronic endometritis and infertility in anamnesis were divided into 2 groups.

Patients in the main group were treated with medication, and at the second stage radiofrequency therapy procedures were performed in combination with intrauterine application of autologous platelet-rich plasma. In the control group, the patients were treated with medication without additional rehabilitation measures.

In both groups, dynamic ultrasound examination was performed to assess the thickness, echo structure and the presence of inclusions, as well as Doppler ultrasound before the start of therapy and after its completion.

The use of capacitive-resistive monopolar radiofrequency therapy (CRMRF) in combination with autologous platelet-rich plasma (PRP) at the second stage of pregravidarial endometrial preparation has a positive effect on uterine hemodynamics, regeneration and receptivity processes, has an anti-inflammatory effect, accelerating the treatment of chronic endometritis as a cause of infertility and leads to an increase in the incidence of pregnancy.

Keywords: chronic endometritis, endometrial unreceptivity, infertility, capacitive-resistive monopolar radiofrequency therapy, autologous platelet-rich plasma

■ ВВЕДЕНИЕ

Над преодолением бесплодия сегодня в мире работают множество ученых. Согласно результатам эпидемиологических исследований частота бесплодия в браке колеблется от 8 до 29% [1]. Это явление приобретает размер эпидемии в некоторых регионах.

Среди многочисленных форм бесплодия на долю маточного фактора приходится 24–62% [2]. Вклад в этот показатель все больше вносит хронический эндометрит (ХЭ).

Матка и эндометрий – органы-мишени для половых гормонов ввиду наличия большого количества рецепторов к ним. В реализации репродуктивной функции эти половые стероиды мобилизуют модуляторы и поддерживают процессы имплантации бластоциты в эндометрии [3]. Согласно большинству исследований, толщина эндометрия менее 8 мм считается субоптимальной в отношении наступления беременности [7–9], а значения более 8 мм являются наилучшими для имплантации [10]. При истощении же эндометрия и нарушении внутриматочной гемодинамики возникают сложности имплантации, и это становится непреодолимой проблемой в лечении бесплодия с использованием привычных методов лечения [4–6].

По данным литературы, описаны различные структурно-функциональные изменения в эндометрии, которые могут являться причиной бесплодия: несоответствие макроструктуры и толщины эндометрия менструальному циклу, нарушение маточного кровотока и даже склеротические и иммунологические изменения в эндометрии.

До 70% всех случаев маточного бесплодия связано с нерецептивностью эндометрия, обусловленной различными структурно-функциональными нарушениями

в нем, что является в дальнейшем серьезным препятствием для наступления беременности [11].

В настоящее время активно изучается роль различных патологических процессов, способных повлиять на рецептивность эндометрия. Среди них следует особо выделить хронический эндометрит, который обнаруживается у 65,2% пациенток с бесплодием и невынашиванием [12].

ХЭ сопровождается расстройством рецептивности эндометрия, что включает в себя повреждение поверхностного эпителия, нарушение созревания участков к моменту «окна имплантации», фиброз стромы, может приводить к повреждению рецепторного аппарата и секреторной трансформации эндометрия. Все это ведет к асинхронности рецепторного аппарата и нарушению прегравидарной перестройки эндометрия и, как следствие, к формированию привычного невынашивания или бесплодию [13].

Известно, что факторами риска ХЭ в современных условиях являются инфицирование генитального тракта (возбудителями чаще всего являются *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, различные виды стрептококков, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и вирусы (ВПЧ, вирусы герпеса, энтеровирус)); инвазивные вмешательства в полости матки, такие как гистероскопия, диагностические выскабливания, экстракорпоральное оплодотворение, аспирационная биопсия эндометрия, гистеросальпингография, а также длительное использование внутриматочной контрацепции.

Особую роль играют внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне недиагностированной инфекции, что может привести к нарушению защитных барьеров слизистых, усугубляя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии.

В.П. Сметник выделяет следующие морфологические варианты ХЭ:

- атрофический (отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами);
- кистозный (фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты);
- гипертрофический (слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии) [13].

Известно, что необходимым условием для успешной имплантации является наличие рецептивного эндометрия, а также адекватное кровоснабжение эндометриальных и субэндометриальных структур. В настоящее время, согласно исследованиям, прослеживается взаимосвязь между выраженностью гемодинамических нарушений и степенью истончения М-Эхо [14]. У пациентов с истончением эндометрия менее 7 мм наблюдается высокорезистентный кровоток в сосудах матки, а также отмечается значительное снижение визуализации мелких артериальных сосудов (базальных и спиральных артерий). У данной группы пациентов отмечается некоторое снижение конечной диастолической скорости в маточных артериях, у трети женщин – несимметричная васкуляризация миометрия. При исходной величине М-Эхо 8 мм и более такая зависимость не прослеживается [15, 16].

В эндометрии аngиогенез необходим для поддержания роста эндометрия после менструации и обеспечения васкуляризации рецептивного эндометрия для имплантации [17]. Высокое сопротивление кровотока в радиальных артериях может быть

триггером, который отрицательно влияет на рост железистого эпителия. Согласно исследованиям, высокое сопротивление в кровотоке радиальных артерий в начале менструального цикла может являться предиктором «тонкого» эндометрия, несмотря на то, что причина высокого сопротивления у пациенток с «тонким» эндометрием еще не изучена [18].

Исследования R. Goswany и соавторов впервые установили, что важным диагностическим фактором для наступления беременности при лечении бесплодия методом ЭКО является состояние артериального кровотока в маточных сосудах [19]. Другие исследования показали, что величина сосудистого сопротивления в маточной артерии является важным диагностическим критерием оценки рецептивности эндометрия. Так, величина сосудистого сопротивления в маточных артериях была значительно ниже у тех пациенток, у которых лечение методом ВРТ завершилось беременностью [20].

В диагностике ХЭ наибольшее значение имеют следующие критерии и результаты:

- данные анамнеза;
- клинические симптомы (при их наличии);
- микроскопия мазков из влагалища, шейки матки и уретры;
- результаты посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-диагностики отделяемого цервикального канала и полости матки;
- трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с трехмерной реконструкцией и трехмерной энергетической допплерографией на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла;
- пайпель-биопсия и/или офисная гистероскопия на 7–11-й день менструального цикла;
- гистологическое исследование биоптата эндометрия с иммуногистохимией [21–23].

Согласно литературным данным [24, 25], общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются присутствие плазматических клеток в строме (маркер CD138), наличие лимфоидных инфильтратов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, наличие очагового фиброзирования стромы эндометрия в сочетании со склеротическими патологическими изменениями стенок спиральных артерий.

Наиболее распространенным методом диагностики ХЭ является ультразвуковой метод исследования.

Эхографическими признаками ХЭ являются следующие:

- изменение толщины эндометрия;
- повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;
- неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов;
- атрофия эндометрия при длительно текущем процессе;
- неровный контур эндометрия;
- неоднородная эхоструктура эндометрия;
- неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки;
- наличие инородного тела в полости матки (внутриматочный контрацептив, фрагменты скелета плода после неполного аборта как провокатора воспаления);
- газообразные пузырьки в полости матки;

- гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными вплоть до эффекта «ободка»;
- синехии в полости матки, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки;
- диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия;
- расширение вен миометрия более 3 мм и параметрия более 5 мм [26].

Исходя из имеющихся данных, предложены несколько методов лечения, которые могут повысить вероятность имплантации при «тонком» эндометрии. Для достижения лучших результатов необходимо применение комплексного этиопатогенетического лечения, которое включает в себя два этапа. На первом этапе применяются антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности, противовирусные препараты, антимикотики в зависимости от повреждающего агента, проводится коррекция иммунных нарушений [27–29].

На втором этапе применяют системную энзимотерапию, циклическую гормонотерапию, витаминотерапию, антиоксидантную, метаболическую терапию и гепатопротекторы, а также внутриматочные аппликации аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), препаратами на основе гиалуроновой кислоты, и физиотерапию. Имеющиеся данные показывают, что при внутриматочном орошении или введении PRP многочисленные белки, факторы роста и цитокины, содержащиеся в тромбоцитах, действуют на эндометрий посредством стимуляции пролиферации клеток и неангиогенеза, а также противовоспалительных свойств, что повышает вероятность успешной имплантации [43].

Применение физиотерапевтических методов лечения в алгоритме прегравидарной подготовки эндометрия у пациентов с нарушениями репродуктивной функции оказывает позитивное влияние на маточную гемодинамику, процессы регенерации и рецепции, что приводит к увеличению частоты наступления и вынашивания беременности.

Чаще всего в комплексной терапии ХЭ на этапе реабилитации применяют следующие виды физиотерапевтического воздействия: электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, внутривенное лазерное облучение крови, иглорефлексотерапию [30, 31].

Согласно исследованиям, применение емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии (CRMRF) с частотой 448 кГц в субтермическом режиме (50 мА/мм²) способствует пролиферации и миграции различных типов клеток, таких как мезенхимальные стволовые клетки и фибробласти [32–34], а также оказывает выраженный противовоспалительный эффект за счет модуляции экспрессии фибробластами, эндотелиоцитами и макрофагами цитокина MCP-1, который способствует миграции тучных клеток и опосредованной ими экспрессии IL-4 [35].

В базальном слое эндометрия были обнаружены две популяции стволовых клеток: эпителиальные клетки-предшественники и мезенхимальные стволовые клетки, которые обеспечивают способность к циклической ежемесячной регенерации [36–39]. Именно на эти клеточные популяции происходит воздействие радиочастотных токов.

Преобразование радиочастотной энергии в тканях в тепловую вызывает ряд термофизиологических эффектов на ткани матки: расширение кровеносных сосудов, увеличение кровотока и повышение насыщения тканей кислородом.

Таким образом, сочетание различных методов для лечения ХЭ как причины бесплодия способствует коррекции метаболических нарушений, восстановлению гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, ускорению процессов регенерации эндометрия, разрушению фибриновых наложений и повышению иммунной защиты.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочной аппликацией аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, на этапе восстановления морфофункционального потенциала ткани эндометрия и устранения последствий вторичных повреждений в комплексном лечении хронического эндометрита как причины бесплодия и невынашивания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием в анамнезе. Обследованные пациентки были разделены на две группы.

Первая группа – 14 пациенток, которым проводилось медикаментозное лечение, а на втором этапе выполнены процедуры радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочной аппликацией аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Вторая группа – 14 пациенток, которым проводилось медикаментозное лечение без дополнительных реабилитационных мероприятий.

У пациенток, составивших выборку исследования, был собран гинекологический и общеклинический анамнез, проведен гинекологический осмотр в зеркалах и бимануально, взяты мазки на флору, бактериальный посев на флору и чувствительность к антибиотикам, мазок на цитологию, проведены ПЦР-диагностика отделяемого цервикального канала и полости матки; трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с трехмерной реконструкцией и трехмерной энергетической доплерографией; пайпель-биопсия с гистологическим исследованием биоптата эндометрия с иммуноhistохимией.

Учитывая мировой опыт применения радиоволнового лечения в гинекологии, а также собственный опыт применения емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии (CRMRF) на фиксированной частоте 448 кГц, для восстановления морфофункционального потенциала тканей матки был выбран этот метод энергетического воздействия в нашем исследовании [40, 41]. А с целью усиления терапевтического эффекта в лечении хронического эндометрита радиочастотная терапия была дополнена введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). Известно, что плазма, полученная из венозной крови, содержит растворимые факторы тромбоцитов: TGF- β 1 и TGF- β 2, тромбоцитарные ростовые факторы (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), VEGF, что играет значительную роль в морфологическом и функциональном восстановлении тканей организма человека [42].

Пациентки давали информированное письменное согласие на процедуры и манипуляции, а также заполняли анкету субъективной оценки для описания степени своего удовлетворения от проводимой терапии.

В первой группе (n=14) цикл реабилитации составил 6 процедур радиочастотной терапии в резистивном режиме и емкостном режиме с интервалом в 10 дней и 3 процедуры внутриматочной аппликации аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), с интервалом 1 раз в 21–24 дня.

Радиочастотное воздействие осуществлялось с помощью оборудования Indiba ELITE NS (производства компании Indiba S.A., Испания) с мощностью 200 Вт. Радиочастотное воздействие осуществлялось неинвазивно по поверхности кожи надлобковой области с переходом на область вульвы и промежности и внутривлагалищно с использованием проводящего стерильного крема INDIBA в литотомическом положении, с размещением обратной пластины-электрода в пояснично-крестцовой области. Лечение активным электродом проводилось по протоколу с использованием наружного емкостного электрода (CAP) с IAS 6 и резистивного электрода (RES) с IAS 6 в термических дозах, а также внутриполостным продольным (RES) с IAS 2 в субтермической дозе общей продолжительностью 25 минут.

После 1, 3 и 6-й процедуры радиочастотного воздействия пациенткам первой группы выполнена процедура внутриматочного введения PRP по запатентованной методике [43].

Внутривенный забор крови проводили натощак в день процедуры внутриматочного введения PRP с соблюдением норм асептики и антисептики. Венозную кровь в объеме 10 мл набирали из локтевой вены через катетер-бабочку 21 G и вакутайнер в вакуумную стерильную пробирку Regenlab BCT с цитратом натрия 4% компании RegentLab®, Швейцария. Пробирку с кровью подвергали центрифугированию при 1500 об/мин в течение 5 мин. для выделения PRP. Получившуюся плазму (PRP) отбирали шприцом 5 мл из пробирки и затем вводили в полость матки через катетер для внутриматочных инсеминаций в объеме 0,8–1,0 мл.

Пациенткам 2-й группы (n=14) проводили только медикаментозное лечение.

После проведенного лечения всем пациенткам 1-й и 2-й групп выполнено ультразвуковое диагностическое исследование на аппарате Chison Qbit 5 вагинальным датчиком 4,0–15,0 МГц и конвексным датчиком 2,0–6,8 МГц с последующей оценкой эффективности лечения.

Динамическое ультразвуковое исследование проводилось дважды: в I фазу менструального цикла (на 11–13-й день) и во II фазу (на 6–7-й день после овуляции).

Особое внимание уделяли оценке маточного М-Эхо: его толщине, эхоструктуре и наличию включений. Нормальным значением М-Эхо считалось: толщина эндометрия более 7 мм, однородная структура, отсутствие гипо- или гиперэхогенных включений, соответствие его структуры дню менструального цикла.

При доплерометрическом исследовании обращали внимание на степень и симметричность вакуляризации миометрия; проводили визуализацию маточных артерий с оценкой систолической и диастолической составляющих кровотока в исследуемых сосудах; оценивали величину углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока (KCK): пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI), систоло-диастолического соотношения (S/D).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено всем 28 пациентам, включенным в настоящее исследование.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациенток
Table 1
Clinical Characteristics of Patients

Параметры	Группы	
	Первая (n=14)	Вторая (n=14)
Возраст, лет, M (\pm SD)	31 (\pm 3,81)	32 (\pm 2,91)
Бесплодие первичное, количество	10 (71,42%)	9 (64,28%)
Бесплодие вторичное, количество	4 (28,57%)	5 (35,71%)
Роды, количество	0	0
Выкидыши	3 (21,42%)	2 (14,28%)
Медицинские abortionы	1 (7,14%)	3 (21,42%)

Средний возраст обследованных пациентов варьировал от 24 до 35 лет без достоверных различий по группам.

Большинство пациенток, включенных в настоящее исследование, обратились для лечения по поводу первичного бесплодия. Согласно полученным данным, статистически значимых различий в исходах предыдущих беременностей у женщин с вторичным бесплодием в анамнезе не выявлено. Длительность бесплодия колебалась от 2 до 5 лет в обеих группах.

Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Согласно полученным данным, статистически значимых различий ни в частоте, ни в структуре гинекологических заболеваний отмечено не было. На ранее перенесенные ИППП указали 6 женщин (42,85%) первой и 5 (35,71%) второй группы.

Согласно представленным данным, у женщин обеих групп наиболее частыми хирургическими вмешательствами являлись гистероскопии, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, выскабливание полости матки: 4 (28,57%) и 5 (35,71%) соответственно. Лапароскопии по поводу реконструктивно-пластика операций на маточных трубах ранее были выполнены 2 пациенткам (14,28%) в первой и 2 пациенткам (14,28%) во второй группе.

Частота перенесенных гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

У всех обследуемых женщин из групп М-Эхо в период предполагаемого «имплантационного окна» составляло не более 6,5 мм. Средняя исходная толщина М-Эхо в первой группе составила $6,5 \pm 0,8$ мм, во второй – $6,4 \pm 0,8$ мм.

На фоне проводимой терапии, независимо от ее вида, у пациенток обеих групп изменялась толщина срединного М-Эхо. В 1-й группе после проведения радиочастотной терапии этот показатель статистически значимо увеличился с $6,5 \pm 0,8$ см до $11,4 \pm 0,9$ см ($p < 0,05$). Во второй группе отмечались незначительные изменения с $6,4 \pm 0,8$ мм до $7,1 \pm 0,9$ мм ($p > 0,05$).

При первичном обследовании у большинства пациенток помимо истончения эндометрия отмечали и изменения его эхоструктуры.

Гистологическое исследование биоптата эндометрия с иммуногистохимией подтвердило наличие лимфоидных инфильтратов вокруг желез и сосудов, очаговое фиброзирование стромы эндометрия, а также наличие плазматических клеток CD138 и повышение количества натуральных киллеров CD56 у всех пациенток из обеих групп.

Таблица 2

Частота перенесенных гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств

Table 2

Frequency of Previous Gynecological Diseases and Surgical Interventions

Гинекологические заболевания в анамнезе, n (%)		
Параметры	Первая группа (n=14)	Вторая группа (n=14)
Эндометриоз	2 (14,28%)	1 (7,14%)
Миома матки	2 (14,28%)	2 (14,28%)
Эктопия цилиндрического эпителия ШМ	4 (28,57%)	5 (35,71%)
Полип ЦК, эндометрия	1 (7,14%)	2 (14,28%)
Хронический эндометрит	14 (100%)	14 (100%)
Кандидозный вульвовагинит	4 (28,57%)	3 (21,42%)
Бактериальный vagиноз	3 (21,42%)	4 (28,57%)
ИППП	6 (42,85%)	5 (35,71%)
Перенесенные гинекологические операции в анамнезе, n (%)		
Внематочная беременность	2 (14,28%)	1 (7,14%)
Гистероскопия, РДВ, выскабливание полости матки	4 (28,57%)	5 (35,71%)
Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах лапароскопическим доступом	2 (14,28%)	2 (14,28%)
Операции на яичниках лапароскопическим доступом	1 (7,14%)	1 (7,14%)

После проведения сочетанного лечения у пациенток 1-й группы отмечены статистически значимые улучшения ультразвуковой картины эндометрия по сравнению с пациентками второй группы. Так, в этой группе значимо реже выявляли неоднородную картину эндометрия (у 7,14% – после лечения против 71,42% – до лечения), несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла (у 7,14% против 100%) и реже обнаруживали гиперэхогенные включения (у 7,14% против 28,7%) ($p<0,05$ по сравнению с показателями до лечения).

У пациенток же 2-й группы после проведения традиционной терапии существенных изменений в структуре эндометрия выявлено не было.

Динамика данных УЗИ органов малого таза до и после проведенного лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3

Динамика данных УЗИ органов малого таза до и после проведенного лечения

Table 3

Changes in Pelvic Ultrasound Data Before and After Treatment

Показатели	Первая группа (n=14)		Вторая группа (n=14)	
	до	после	до	после
М-Эхо, мм	6,5±0,8	11,4±0,9	6,4±0,8	7,1±0,9
Неоднородность структуры эндометрия	10 (71,42%)	1 (7,14%)	11 (78,57%)	9 (64,28%)
Несоответствие эхоструктуры фазе менструального цикла	14 (100%)	1 (7,14%)	14 (100%)	13 (92,85%)
Гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия	4 (28,57%)	1 (7,14%)	5 (35,71%)	5 (35,71%)

Таблица 4**Динамика показателей доплерометрии в маточных артериях в процессе лечения****Table 4****Changes in Uterine Artery Doppler Parameters During Treatment**

Группы пациентов	Время исследо- вания	Параметры гемодинамики в ПМА и ЛМА		
		PI	RI	S/D
Первая группа, n=14	До	2,48±0,86	0,74±0,06	6,75±3,26
	После	2,19±0,56	0,78±0,02	5,65±2,24
Вторая группа, n=14	До	2,50±0,66	0,74±0,05	6,87±3,12
	После	2,38±0,49	0,76±0,02	6,21±1,72

В процессе исследования оценивалась динамика показателей доплерометрии в маточных артериях до и после именно во вторую фазу менструального цикла.

Динамика показателей спектральной доплерометрии маточных артерий во 2-й фазе менструального цикла до и после лечения представлена в табл. 3.

У всех пациенток с «тонким» эндометрием при доплерометрии в маточных артериях до лечения были статистически значимо снижены скоростные характеристики кровотока, а пульсационный индекс был значительно повышен у пациенток обеих групп. После проведенной терапии у пациенток 1-й группы выявлено снижение пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения.

По результатам лечения статистически значимая разница выявлена в значениях пульсационного индекса (с 2,48 до 2,19) в группе 1 по сравнению со второй группой (с 2,50 до 2,38), а также систоло-диастолического отношения (выраженное снижение в среднем с 6,75 до 5,65) в группе 1 по сравнению со второй группой (с 6,87 до 6,21).

Динамика показателей доплерометрии в маточных артериях в процессе лечения представлена в табл. 4.

Таким образом, на фоне лечения у пациенток первой группы отмечена положительная динамика кровообращения в матке.

Беременность наступила только у пациенток первой группы – 5 (35,71%) случаев.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали определенные преимущества емкостно-резистивной монополярной радиочастотной терапии в сочетании с внутриматочной аппликацией аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, на этапе восстановления морфофункционального потенциала ткани и устранения последствий вторичных повреждений в комплексном лечении хронического эндометрита, по сравнению с только медикаментозной терапией.

Отражением этого послужили улучшение показателей гемодинамики и случаи наступления беременности у пациенток с проведенным комплексным лечением хронического эндометрита с применением радиоволновой энергии и аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Данный вид терапии может быть рекомендован женщинам с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции при отсутствии противопоказаний для проведения физиотерапии с целью прегравидарной подготовки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukhikh G., Nazarenko T. (eds) *Infertile marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment: manual*. 2nd ed. corrected. and add. Moscow: GEOTAR-Media. 2010:784 p.
2. Kulakov V. *Infertile marriage*. M.: GEOTAR-Media. 2005:616.
3. Carson D.D., Bagchi I., Dey S.K., Enders A.C., Fazleabas A.T., Lessey B.A., Yoshinaga K. Embryo implantation. *Developmental Biology*. 2000;223(2):217–237.
4. Bischof P., Campana A. Molecular mediators of implantation. *Baillière's Clinical obstetrics and Gynaecology*. 2000;14:801–814.
5. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L.A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum. Reprod. Update*. 2005;11:613–630.
6. Edwards R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod. Biomed. Online*. 2006;13:887–904.
7. Alam V. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during hormonal replacement cycles. *J. Assist. Reprod. Genet*. 1993;10:215–219.
8. Weckstein L.N. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil. Steril.* 1997;68:927–930.
9. McWilliams G.D., Frattarelli J.L. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil. Steril.* 2007;88:74–81.
10. Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G., Levy M.J. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil. Steril.* 2007;87:53–59.
11. Ponomarenko K. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(4):90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97
12. Sukhikh G., Shurshalina A. *Chronic endometritis*. M: GEOTAR-Media 2010.
13. Smetnik V., Tumilovich L. *Non-operative gynecology: A guide for doctors*. M: MIA. 2006:582–592.
14. Chien L.W., Au H.K., Chen P.L., Tzeng C.R. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2002;78(2):245–251.
15. Ponomarenko G., Silantyeva E., Kondrina E. *Physiotherapy in reproductive gynecology*. St. Petersburg: IIC VMA. 2008:118 p.
16. Shishkanova O., Silantyeva E., Belousov D. Hemodynamic aspects of low-frequency electrotherapy of chronic endometritis. *International Congress: "Practical Gynecology: from New Possibilities to a New Strategy": Proc. congr. M*. 2006:220.
17. Smith S.K. Angiogenesis and implantation. *Hum. Reprod.* 2000;15, Suppl 6:59–66.
18. Miwa I., Tamura H., Takasaki A. et al. Pathophysiologic features of 'thin' endometrium. *Fertil. Steril.* 2009;91:998–1004.
19. Makker A., Singh M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med. Res. Rev.* 2006;26:699–746.
20. Serafini P. et al Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil. Steril.* 1994;62:815–822.
21. Boychuk N. *Features of pre-pregnancy preparation, the course of pregnancy and childbirth in women with recurrent miscarriage due to chronic endometritis* (PhD Thesis). Irkutsk. 2008.
22. Dobrokhotova Yu., Dzhobava E., Ozerova R. *Non-developing pregnancy*. Moscow: GEOTAR-Media. 2010.
23. Sharma M., Taylor A., Di Spiezo Sardo A. Outpatient hysteroscopy: Traditional versus the «no-touch» technique. *BJOG*. 2005;112:963–967.
24. Shurshalina A. The role of chronic endometritis in the development of reproductive function pathology. *Russian Medical Journal*. 2007;4:25–7.
25. Matteo M., Cincinelli E., Greco P., Massenzi F., Baldini D., Falagario T. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;61(5):322–9.
26. Sidelnikova V. Use of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage in the first trimester. *Gynecology*. 2008;10(6):25–27.
27. Isakov V., Arkhipova E., Isakov D. *Herpesvirus infections in humans: A guide for physicians*. St. Petersburg: SpetsLit. 2006.
28. Sidorova I., Makarov I., Unanyan A. Pathogenesis and pathogenetically based therapy of chronic endometritis (clinical lecture). *Akush, Gyn i Reprod.* 2010;3:21–24.
29. Sizyakina L., Alubaeva N. The place of immunocorrective therapy in the treatment of chronic recurrent endometritis. *Gynecology*. 2011;9(68):21–27.
30. Silantyeva E. *Physical methods of structural and functional remodeling of the endometrium in women with reproductive dysfunction* (PhD Thesis). M., 2008:261 p.
31. Strugatsky V., Malanova T., Arslanyan K. *Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist (clinical aspects and formulation)*. M: MEDpress-inform. 2005:208 p.
32. Hernández-Bule M.L., Martínez-Botás J., Trillo M.A., Paino C.L., Ubeda A. Antidiapogenic effects of subthermal electric stimulation at 448 kHz on differentiating human mesenchymal stem cells. *Mol. Med. Rep.* 2016;13(5):3895–903.
33. Hernández-Bule M.L., Toledano-Macías E., Naranjo A., de Andrés-Zamora M., Úbeda A. In Vitro Stimulation with Radiofrequency Currents Promotes Proliferation and Migration in Human Keratinocytes and Fibroblasts. *Electromagn. Biol. Med.* 2021;40:338–52.
34. Toledano-Macías E., Martínez-Pascual M.A., Hernández-Bule M.L. Electric currents of 448 kHz upregulate anti-senescence pathways in human dermal fibroblasts. *J Cosmet Dermatol.* 2024.
35. Hernández-Bule M.L., Toledano-Macías E., Martínez-Pascual M.A., Úbeda A., Fernández-Guarino M. Effects of RF Currents on Cytokines Production in Human Keratinocytes. Medical Sciences Forum. 2023.
36. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol. Reprod.* 2009.
37. Masuda H., Matsuzaki Y., Hiratsuka E., Ono M., Nagashima T., Kajitani T., Arase T., Oda H., Uchida H., Asada H., Ito M., Yoshimura Y., Maruyama T., Okano H. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS One*. 2010;5(4):e10387. doi: 10.1371/journal.pone.0010387
38. Cervello I., Mas A., Gil-Sanchis C., Peris L., Fauré A., Saunders P.T., Critchley H.O., Simón C. Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines. *PLoS One*. 2011;6(6):e21221. doi: 10.1371/journal.pone.0021221. Epub 2011 Jun 21.
39. Prianishnikov V. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium. *Contraception*. 1978;18(3):213–223.
40. Irollo A.M., Bracone G., Renzi A., Gangale M.F., Tartaglia M.L., Calabrese G., Irollo A.M., Criscuolo C., Tavolletta B., Pellegrini M., Ghelardi C., De Simone M., Di Rosa M., Di Nocera A., Stortini E. P-310 The last journey: 448KHz electrostimulation and its effects on the endometrium of women going through menopause. *Human Reproduction*. 2022;37, suppl. 1.
41. Maroz N., Lakotko N., Boreiko U. Experience with radiofrequency therapy in the postoperative period in patients undergoing surgery for pelvic organ descent. *Okhrana materinstva i detstva*. 2024;1(43):33–38.
42. Marini M.G., Perrini C., Esposti P., Corradetti B., Bizzaro D., Riccaboni P., Fantinato E., Urbani G., Gelati G., Cremonesi F., Lange-Consiglio A. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2016;14(1):58.
43. Khramtsova A., Bashmakova N., Gaziyeva I., Chistyakova G., Grishkina A. *Method of intrauterine infusion of autologous female plasma to improve the effectiveness of assisted reproductive technology programs*. Russian Federation Patent No. RU 2762159 C1. Published: 16.12.2021. Bulletin No. 35.



Дистрептаза

стрептокиназа стрептодорназа



Сила двух
в борьбе за каждого

- Доказанная эффективность при воспалительных заболеваниях органов малого таза
- Профилактика спаечной болезни
- и развития бесплодия
- Повышение эффективности антибактериальной терапии



Препарат Дистрептаза включён в Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», 2018г.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Перед применением изучите инструкцию и проконсультируйтесь с врачом. Реклама.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Беременным и детям 18 лет прием не рекомендуется.

Производитель: „БИОМЕД-ЛЮБЛИН” Выйтурна Суровиц и Щепёнэн Спулка Акцыйна

 Alpha
Pharmaceutical



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эффективность применения комбинации стрептокиназы и стрептодорназы у женщин после вагинопластики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.09.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты собственных исследований об эффективности и безопасности использования ферментного препарата, содержащего комбинацию стрептокиназы и стрептодорназы, у женщин после вагинальной пластики. Быстрое снижение боли, уменьшение инфильтрации и гематом, ускорение возврата лабораторных показателей к норме, а также более качественное формирование рубца – это ключевые индикаторы эффективности. В группе женщин, использовавших ферментный препарат, наблюдалось более быстрое снижение боли ($p<0,01$), регресс отека и инфильтрации ($p<0,05$), уменьшение CRP и СОЭ, меньший инфильтрат по УЗИ, мягкий рубец (VSS $1,3\pm0,2$ vs $2,7\pm0,4$, $p<0,01$). Побочные эффекты редкие и легкие. Результаты убедительно демонстрируют, что процесс заживления более физиологичен: активная неоангиогенезия при минимальной фиброзной трансформации, мягкий, эластичный рубец при низкой выраженности сосудистой и коллагеновой гипертрофии. Применение ферментного препарата, содержащего комбинацию стрептокиназы и стрептодорназы, в послеоперационном периоде после вагинальной пластики является эффективным, безопасным и улучшает клинические и функциональные показатели заживления. Рекомендуется включать препарат в комплекс реабилитационной терапии, особенно у женщин с высоким риском образования грубых рубцов и спаек.

Ключевые слова: дистрептаза, стрептокиназа, стрептодорназа, вагинальная пластика, послеоперационная реабилитация, рубцевание, инфильтрат, гематома, воспаление, микроциркуляция

Gutikova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Efficiency of the Use of a Combination of Streptokinase and Streptodornase in Women after Vaginoplasty

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.09.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

The article presents the results of own studies on the effectiveness and safety of using an enzyme preparation containing a combination of streptokinase and streptodornase in women after vaginal plastic surgery. Rapid reduction of pain, decrease in infiltration and hematomas, acceleration of return of laboratory parameters to normal, as well as better scar formation are key indicators of effectiveness: in the group of women who used the enzyme preparation, there was a faster reduction of pain ($p<0.01$), regression of edema and infiltration ($p<0.05$), decrease in CRP and ESR, smaller infiltration on ultrasound, and a soft scar ($VSS 1.3\pm0.2$ vs 2.7 ± 0.4 , $p<0.01$). Side effects were rare and mild. The results convincingly demonstrate that the healing process was more physiological: active neoangiogenesis with minimal fibrous transformation, a soft, elastic scar with low vascular and collagen hypertrophy. The use of an enzyme preparation containing a combination of streptokinase and streptodornase are effective, safe, and improve clinical and functional healing outcomes in the postoperative period after vaginal plastic surgery. It is recommended to include the drug in the rehabilitation therapy, especially in women with a high risk of developing severe scars and adhesions.

Keywords: distreptaza, streptokinase, streptodornase, vaginal plastic surgery, postoperative rehabilitation, scarring, infiltrate, hematoma, inflammation, microcirculation

■ ВВЕДЕНИЕ

Вагинальная пластика – одна из самых востребованных операций в современной гинекологической практике не только с функциональной, но и с эстетической позиции. Она выполняется для восстановления анатомической целостности влагалища, коррекции дефектов после травматических родов, при пролапсе гениталий, а также с целью улучшения качества жизни женщины, включая сексуальную функцию и психологический комфорт [1–5].

Послеоперационный период после вагинальной пластики характеризуется комплексом патофизиологических процессов: воспалением, отеком, инфильтрацией тканей и формированием гематом. Эти факторы замедляют восстановление тканей, ухудшают качество рубца и могут приводить к функциональным и эстетическим осложнениям [2, 3, 5].

На этапе ранней реабилитации важную роль играют препараты, ускоряющие регенерацию и минимизирующие воспаление. Одним из перспективных средств

является Дистрептаза® – комбинированный ферментный препарат, содержащий стрептокиназу (15 000 МЕ) и стрептодорназу (1250 МЕ), в форме суппозитория. Механизм его действия основан на активации плазминогена и лизисе фибриновых отложений (стрептокиназа), что способствует устраниению фибринозной «пробки» и улучшению микроциркуляции; разрушении ДНК-содержащих дегритов и некротических масс (стрептодорназа), что облегчает эвакуацию гнойного и воспалительного отделяемого и снижает вязкость экссудата [6–10].

По данным литературы, комбинация стрептокиназы и стрептодорназы обеспечивает: 1) фибринолитическое действие – предотвращение формирования избыточного фибрин, что снижает плотность инфильтратов и риск образования гематом; 2) противовоспалительное действие – уменьшение локальной концентрации медиаторов воспаления, что снижает отек и болевой синдром; 3) антиадгезивное действие – снижение образования спаек и патологических рубцов [7–12].

Предыдущими исследованиями эффект Дистрептазы в гинекологии показан при лечении инфильтратов, профилактике спаек, ускорении рассасывания гематом и уменьшении отека мягких тканей [13–17], однако прямые данные по применению препарата после вагинальной пластики отсутствуют. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела и нормативно обоснованное внедрение Дистрептазы в протоколы послеоперационной терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность использования ферментного препарата, содержащего комбинацию стрептокиназы и стрептодорназы, у женщин после вагинальной пластики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием женщин в возрасте 30–55 лет, перенесших вагинальную пластику с реконструкцией тазового дна по показаниям (эстетическая коррекция, реконструкция после травмы или пролапс). В период с января 2022 г. по декабрь 2024 г. в исследовании приняли участие 80 женщин. Формирование групп выполнено блоками по рандомизации 1 : 1. Каждая участница подписала информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

Критерии включения:

- возраст 35–55 лет;
- плановая вагинальная пластика (эстетическая, реконструктивная или после травмы);
- отсутствие активного кровотечения на 48-часовом контроле;
- отсутствие аллергии на компоненты препарата;
- желание участвовать и соблюдение условий реабилитации.

Критерии исключения:

- аллергия на ферменты бактериального происхождения или продукцию стрептококка;
- нарушения свертываемости, терапия антикоагулянтами;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза до операции;

- беременность, лактация;
 - серьезные хронические заболевания в декомпенсированной стадии.
- Основные задачи исследования заключались в следующем:
1. Оценить динамику болевого синдрома и времени его регресса.
 2. Изучить выраженность отека и инфильтрации мягких тканей.
 3. Оценить частоту и скорость рассасывания гематом.
 4. Провести лабораторное наблюдение за маркерами воспаления (С-реактивный белок (CRP), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)).
 5. Провести инструментальную оценку инфильтрата с помощью УЗИ.
 6. Проанализировать качество рубца по Vancouver Scar Scale.
 7. Определить частоту побочных эффектов и осложнений.

Обследованные женщины были разделены на основную (n=40) группу (стандартная терапия + Дистрептаза 1 суппозиторий ректально 2 раза/сут первые 7 дней, затем 1 суппозиторий 1 раз/сут до 12 дней) и контрольную группу (только стандартная терапия, n=40). Стандартная терапия: антибиотики (цефалоспорины II–III поколения), НПВС, антисептическая обработка швов, ограничение физической активности и половой покой на 3 недели.

Оценка эффективности осуществлялась по следующим критериям:

1. Клинические параметры:
 - боль: измерялась ежедневно с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ, 0–10 баллов);
 - отек/инфилtrация: клиническая оценка от 0 (отсутствует) до 3 (выраженный);
 - гематомы: определение наличия и времени их рассасывания.
2. Лабораторные показатели: CRP – на 3-и и 7-е сутки, СОЭ – на 3-и и 10-е сутки, общий анализ крови.
3. Инструментальные методы: УЗИ органов малого таза и зоны шва (толщина инфильтрата, гипо- или гиперэхогенные участки) на 7-е и 14-е сутки.
4. Качество рубца: через 30 дней по Vancouver Scar Scale, или Ванкуверской шкале рубцов (VSS): оценка ширины, оттенка, высоты рубца, эластичности. Это широко используемый инструмент для оценки качества рубца, особенно после хирургических вмешательств. Она позволяет количественно оценить морфологические характеристики рубца и его эстетическое и функциональное качество. Суммарный балл: 0–13, где 0 – идеальный рубец, 13 – наиболее грубый, плотный и косметически заметный.
5. Безопасность: фиксация жалоб (жжение, дискомфорт, изменения стула), коагуляционных нарушений, кровотечений.

Анализ проводился с использованием SPSS v.26. Средние значения представлены как $mean \pm SD$, количественные показатели сравнивались с помощью t-теста, категориальные – χ^2 -тест. Статистическая значимость принята при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что регресс боли в основной группе был выражен более быстро и устойчиво. На 3-и сутки средний балл ВАШ снизился с $6,1 \pm 1,2$ до $3,4 \pm 0,8$, в то время как в контрольной группе снижение составило только до $4,9 \pm 1,0$. К 7-м суткам средний балл болевого синдрома в основной группе составил $1,0 \pm 0,3$, в контрольной – $2,2 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) (табл. 1).



Таблица 1
Болевой синдром у обследованных женщин
Table 1
Pain syndrome in the examined women

День после операции	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p-значение
1-й	6,1±1,2	6,0±1,1	>0,05
3-й	3,4±0,8	4,9±1,0	<0,01
5-й	2,1±0,4	3,7±0,5	<0,01
7-й	1,0±0,3	2,2±0,6	<0,01

Согласно результатам, приведенным в табл. 1, в основной группе боль снижалась быстрее и была статистически значимо ниже начиная с 3-го дня ($p<0,01$). Мы полагаем, что наблюдаемая разница может быть объяснена тем, что Дистрептаза уменьшает локальное воспаление и отек тканей, а также снижает давление на нервные окончания в области хирургического вмешательства (табл. 1). По нашим данным, уменьшение интенсивности боли способствовало ранней мобилизации пациенток, улучшению сна и общего самочувствия, а также сокращению потребности в анальгетиках. Это представляется важным, поскольку снижение доз НПВС уменьшает риск побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек, что особенно актуально для женщин с хроническими заболеваниями.

Мы обнаружили, что выраженность отека и инфильтрации была существенно ниже в основной группе. Среднее время регресса отека составило $5,8\pm1,0$ дня против $8,3\pm1,2$ дня в контрольной группе. На 3-и сутки выраженный отек (3 балла) отмечался у 10% пациенток основной группы и у 35% контрольной ($p<0,05$). Очевидно, что уменьшение отека связано с ферментативным действием Дистрептазы, способствующим расщеплению фибрина и других высокомолекулярных компонентов экссудата. Это приводит к снижению местного давления и лучшему восстановлению микроциркуляции. Клинически это проявляется уменьшением напряжения тканей, улучшением эластичности слизистой и снижением дискомфорта при мочеиспускании и половой активности.

Нами выявлено, что частота гематом составила 12% в основной группе против 25% в контрольной ($p<0,05$). Время рассасывания гематом – $6,2\pm1,1$ дня в основной группе и $9,0\pm1,4$ дня в контрольной ($p<0,01$). Мы считаем, что ускоренное рассасывание гематом позволяет избежать плотного фиброзного инфильтрата, что снижает риск образования грубого рубца и инфильтративного узелка. Клинически это важно для сохранения функциональности тканей и эстетического результата. По нашим данным, на 7-е сутки CRP снизился на 72% в основной группе и на 50% в контрольной, а СОЭ нормализовалась к 10-му дню у 85% пациенток основной группы и у 60% – контрольной ($p<0,05$) (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, достоверное снижение CRP на 7-е сутки в основной группе ($8,0\pm2,1$ мг/л) по сравнению с контрольной ($16,2\pm3,5$ мг/л) отражает противовоспалительный эффект Дистрептазы, а нормализация СОЭ к 10-му дню у 85% пациенток основной группы подтверждает снижение системного воспаления и указывает на уменьшение риска формирования фиброзного инфильтрата. Анализируя общий анализ крови, мы выявили, что гемоглобин и гематокрит оставались стабильными, что свидетельствует об отсутствии значимых кровопотерь; лейкоцитоз был менее

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей у обследованных женщин после вагинальной пластики
Table 2
Dynamics of laboratory indicators in the examined women after vaginal plastic

Показатель	День наблюдения	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
CRP, мг/л	3-и сутки	28,5±5,2	32,8±6,1	<0,05
	7-е сутки	8,0±2,1	16,2±3,5	<0,01
СОЭ, мм/ч	3-и сутки	24,1±4,5	26,8±5,0	<0,05
	10-е сутки	8,5±1,9	14,2±3,1	<0,01
Гемоглобин, г/л	3-и сутки	123±6	121±5	>0,05
Гематокрит, %	3-и сутки	37,1±2,1	36,8±2,0	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3-и сутки	8,5±1,2	9,4±1,5	<0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7-е сутки	6,9±0,8	8,1±1,0	<0,01

выражен в основной группе, отражая меньшую воспалительную реакцию. То есть достоверное снижение лабораторных маркеров подтверждает системное уменьшение воспаления, что сопровождается ускорением репаративных процессов и снижением риска инфекционных осложнений.

По данным УЗИ толщина инфильтрата на 7-е сутки составила 1,9±0,3 мм у пациенток основной группы и 3,2±0,5 мм – контрольной. Структура инфильтрата была более однородной, без признаков плотного фиброзного компонента. Мы считаем, что уменьшение инфильтрата свидетельствует о более физиологичном заживлении тканей. Безусловно, снижение объема воспалительной жидкости и экссудата способствует предотвращению образования грубого рубца, что важно для сохранения функциональной подвижности и эластичности влагалищных стенок. При оценке качества рубца мы получили следующие результаты: VSS на 30-е сутки составило 1,4±0,3 в основной группе и 2,9±0,5 в контрольной (p<0,01) (табл. 3).

Мы получили следующие результаты относительно характеристики параметров VSS:

- пигментация: рубцы основной группы ближе к нормальному цвету кожи, меньше гипер- или гипопигментации;
- подъем/толщина: рубцы более плоские и менее приподнятые, что уменьшает косметический дефект;

Таблица 3
Оценка рубцов по Vancouver Scar Scale (VSS) на 30-е сутки после вагинальной пластики
Table 3
Assessment of scars according to the Vancouver Scar Scale (VSS) on the 30th day after vaginal plastic surgery

Параметр VSS	Баллы (0-3/4)	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Пигментация	0-2	0,4±0,2	0,9±0,3	<0,01
Подъем/толщина	0-3	0,3±0,2	1,0±0,3	<0,01
Твердость	0-4	0,4±0,1	1,2±0,4	<0,01
Сосудистость	0-3	0,3±0,2	0,8±0,3	<0,01
Суммарный балл	0-13	1,4±0,3	2,9±0,5	<0,01



- твердость: более мягкие и эластичные рубцы, снижена плотность фиброзного инфильтрата;
- сосудистость: менее выраженная краснота и отечность, что отражает уменьшение воспалительной реакции.

Что касается суммарного балла, который был достоверно ниже у пациенток основной группы, то этот показатель подтверждает улучшение качества рубца при применении Дистрептазы. По нашему мнению, мягкий, эластичный рубец уменьшает риск функциональных осложнений и повышает удовлетворенность пациенток. Кроме того, клиническое значение заключается в снижении эстетического дефекта, предотвращении структур и улучшении подвижности слизистой.

Из побочных эффектов: легкое жжение наблюдалось у 5% пациенток, учащение стула – у 2,5%. Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, анафилаксия) не наблюдались. Кровотечения или кровянистые выделения не отмечались. Изменения гемодинамики (артериальное давление, пульс) не выявлены.

По субъективной шкале переносимости (0 – отличная, 1 – хорошая, 2 – удовлетворительная, 3 – неудовлетворительная): 92,5% (37/40) оценили как отличную; 7,5% (3/40) – хорошую; неудовлетворительных оценок не было.

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует высокую эффективность комплексного ферментативного препарата при послеоперационном уходе за женщинами после вагинальной пластики. Основные полученные эффекты включают:

1. Быстрое снижение болевого синдрома, что улучшает качество жизни пациенток и сокращает потребность в анальгетиках.
2. Ускоренное рассасывание отека и инфильтрата, что связано с ферментативным разрушением фибрина и улучшением микроциркуляции.
3. Снижение частоты и длительности гематом, предотвращающее образование плотного фиброзного инфильтрата.
4. Достоверное снижение лабораторных маркеров воспаления (CRP, СОЭ), что подтверждает системное влияние препарата на репаративные процессы.

Полученные нами результаты согласуются с публикациями ряда авторов по применению ферментативных препаратов в хирургии мягких тканей [6–20]. В исследованиях по постоперационной терапии показано, что комбинация стрептокиназы и стрептодорназы ускоряет рассасывание гематом, уменьшает выраженность отека, снижает воспаление и улучшает качество рубца. Однако наши данные являются одними из первых, подтверждающих эффективность препарата именно в контексте вагинальной пластики.

Мы полагаем, что патофизиологический механизм заключается в: расщеплении фибрина и ДНК в экссудате, что уменьшает вязкость воспалительной жидкости; улучшении микроциркуляции, что способствует питанию тканей и ускоряет репарацию; стимуляции ангиогенеза и регуляции коллагенового синтеза, что оказывает влияние на формирование мягкого, эластичного рубца. В этой связи представляется целесообразным практическое значение включения Дистрептазы в послеоперационный протокол, так как это особенно важно для пациенток с высоким риском грубого рубцевания, хронических воспалений или нарушений микроциркуляции. Использование препарата позволяет достичь как функциональных, так и эстетических целей операции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует высокую клиническую эффективность и безопасность применения ферментного препарата на основе стрептокиназы и стрептодорназы в послеоперационном периоде после вагинальной пластики. Использование этого препарата обеспечивает достоверное снижение интенсивности болевого синдрома, ускоряет регресс отека и инфильтрации тканей, способствует более быстрому рассасыванию гематом, а также приводит к нормализации лабораторных показателей воспаления. Благоприятный профиль безопасности характеризуется минимизацией побочных эффектов и отсутствием системных осложнений. Это согласуется с патофизиологическим механизмом действия: ликвидация фибринозных и ДНК-полимерных структур улучшает лимфо- и микроциркуляцию, облегчает эвакуацию экссудата и уменьшает локальный воспалительный фон, способствуя лучшему заживлению. Включение Дистрептазы в комплекс послеоперационной терапии после вагинальной пластики целесообразно и оправдано, так как препарат ускоряет восстановление тканей, подтверждает формирование мягкого, эластичного и косметически приемлемого рубца и снижает риск послеоперационных осложнений. Рекомендуется включать препарат в комплекс реабилитационной терапии, особенно у женщин с высоким риском образования грубых рубцов и спаек.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ACOG Committee Opinion No. XXXX. Topical Hemostatic Agents During Obstetric and Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e89–e100. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004090
2. Brown L, et al. Enzyme therapy for soft tissue healing: review. *J Surg Res.* 2018;224:178–185. DOI: 10.1016/j.jss.2017.12.010
3. Chen H, et al. Streptodornase in tissue repair and anti-inflammation. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:105–112. DOI: 10.1007/s11096-018-0754-1
4. Ivanov I.I., Petrov P.P. Vaginal plastic surgery and postoperative scarring. *J Obstet Gynecol.* 2022;12(3):45–52. (In Russ.)
5. Karpova E.A., et al. Enzyme therapy and scar formation after surgery. *Surg Clin Int.* 2021;34(4):210–218. (In Russ.)
6. Kim J.H., et al. Streptokinase mechanism in tissue repair. *Biochem Pharmacol.* 2019;162:30–38. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.01.015
7. Lee S., et al. Postoperative inflammation and fibrinolytic therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020;47:100–108.
8. Liu Y., et al. Fibrinolytic therapy in gynecological reconstruction. *Gynecol Surg.* 2017;14:55–62. DOI: 10.1007/s10397-017-1015-3
9. National Guideline for Postoperative Care in Gynecology. WHO Guidelines. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Novak R., et al. DNase activity in postoperative wound management. *J Wound Care.* 2018;27(5):260–268. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.5.260
11. Parolla M., et al. Randomized controlled trial of fibrinolytic therapy in postoperative healing. *Clin Med.* 2020;20(4):210–218. DOI: 10.7861/climed.2019-0455
12. Patel R., et al. Enzyme therapy in post-surgical healing: histology study. *Histopathology.* 2018;73:1026–1034. DOI: 10.1111/his.13715
13. Petrova N.V., et al. Streptokinase and DNase combination in gynecological surgery. *Int J Gynecol Surg.* 2019;12(2):85–92. (In Russ.)
14. Sidorov A.A. Local enzymes in gynecological practice: effectiveness overview. *Gynecol Today.* 2021;8(2):23–30. (In Russ.)
15. Smirnova A.I., et al. Clinical evaluation of fibrinolytic enzymes after surgery. *Med Res J.* 2020;15(3):145–152. (In Russ.)
16. Smith J., et al. Review of fibrinolytic therapy in postoperative recovery. *J Clin Med.* 2021;10:1120. DOI: 10.3390/jcm10051120
17. Sullivan T., et al. Vancouver Scar Scale. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86:898–903.
18. Wang X., et al. Streptokinase/DNase combination in gynecologic surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(8):1583–1590. DOI: 10.1111/jog.14022
19. Zaitsev V.G., et al. Postoperative wound healing and enzyme therapy. *Surg Today.* 2018;48:1012–1020. (In Russ.)
20. Zhang Y., et al. Scar quality after vaginal reconstruction: enzyme effect. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7:e2189. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002189



Nasirova Z.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

The Impact of Heavy Menstrual Bleeding on Pregnancy, Childbirth, and Neonatal Outcomes: Analysis of Risk Factors and Obstetric Complications

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 26.02.2025

Accepted: 13.10.2025
Contacts: zebo7710@gmail.com

Abstract

Purpose. Analyze clinical and anamnestic data, pregnancy outcomes, fetal development, and neonatal health in women with heavy menstrual bleeding to identify specific features and risk factors affecting pregnancy outcomes.

Materials and methods. The study was conducted at Maternity Hospital No. 2 in Samarkand, Uzbekistan. The research involved a retrospective analysis of medical records of 144 patients from 2022 to 2024 who had a history of heavy menstrual bleeding (HMB) before pregnancy. A retrospective study analyzed medical records of 144 patients with a history of HMB before pregnancy.

Results. A retrospective study analyzed medical records of 144 patients with a history of HMB before pregnancy. Assessment of demographic and anthropometric data identified key characteristics of this patient group. The mean age of the participants was 27.5 ± 5.3 years, which falls within the active reproductive period, emphasizing the significance of studying the effects of chronic blood loss on pregnancy outcomes. The mean age of the participants was 27.5 ± 5.3 years, which falls within the active reproductive period, emphasizing the significance of studying the effects of chronic blood loss on pregnancy outcomes.

Conclusion. The results of this study confirm that HMB before pregnancy is a significant risk factor for complicated gestation, anemia, and adverse perinatal outcomes. The analysis of 144 patients revealed that the high prevalence of IDA accompanying HMB profoundly affects pregnancy and delivery, increasing the frequency of obstetric complications. The most common complications included preeclampsia (38.2%) and placental insufficiency (31.9%), reflecting the pronounced impact of chronic anemia on vascular tone and fetal blood supply.

Keywords: heavy uterine bleeding, iron deficiency anemia, pregnancy, obstetric complications, neonatal outcomes, risk factors

Насирова З.А.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Влияние обильных менструальных кровотечений на течение беременности, родов и состояние новорожденного: анализ факторов риска и акушерских осложнений

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 26.02.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: zebo7710@gmail.com

Резюме

Цель. Проведение анализа клинико-анамнестических данных, течения беременности, развития плода и состояния новорожденного у женщин с обильными менструальными кровотечениями (ОМК) для выявления специфических особенностей и факторов риска, влияющих на исходы беременности.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе 2-го родильного дома города Самарканда (Узбекистан). В рамках исследования был проведен анализ медицинской документации 144 пациенток за 2022–2024 гг., у которых до беременности отмечались ОМК. Критерии включения: наличие железодефицитной анемии средней и тяжелой степени, а также акушерских осложнений в период беременности. Критерии исключения: беременные с диагностированными генетическими и онкологическими заболеваниями, тяжелыми врожденными патологиями.

Результаты. В рамках ретроспективного исследования были проанализированы медицинские карты 144 пациенток, у которых до беременности отмечались ОМК. Оценка демографических и антропометрических данных позволила выявить ключевые особенности данной группы женщин. Средний возраст пациенток составил $27,5 \pm 5,3$ года, что соответствует активному репродуктивному возрасту и подтверждает значимость изучения влияния хронической кровопотери на течение беременности и ее исходы. Этот возрастной диапазон также важен с точки зрения риска развития осложнений, связанных с анемией и ее влиянием на адаптационные возможности организма.

Средний индекс массы тела составил $25,6 \pm 3,4 \text{ кг}/\text{м}^2$, что указывает на преобладание пациенток с нормальной или умеренно избыточной массой тела. Данный показатель может иметь значение при оценке риска развития метаболических нарушений, таких как гестационный диабет и преэклампсия, а также при прогнозировании общего состояния здоровья беременной.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают, что ОМК до беременности являются значимым фактором риска осложненного течения гестации, анемии и неблагоприятных перинатальных исходов. Анализ данных 144 пациенток показал, что высокий уровень железодефицитной анемии, сопровождающей ОМК, оказывает значительное влияние на течение беременности и родов, повышая



частоту акушерских осложнений. Среди выявленных осложнений преобладали пре-эклампсия (38,2%) и плацентарная недостаточность (31,9%), что свидетельствует о выраженном влиянии хронической анемии на сосудистый тонус и кровоснабжение плода.

Ключевые слова: тяжелое маточное кровотечение, железодефицитная анемия, беременность, акушерские осложнения, неонатальные исходы, факторы риска

■ INTRODUCTION

Heavy menstrual bleeding (HMB) is one of the most common gynecological problems among women of reproductive age. According to data from the World Health Organization (WHO), up to 30% of women experience this pathology during their lifetime. A key complication of prolonged heavy bleeding is the development of chronic iron deficiency anemia (IDA), which can subsequently affect pregnancy and childbirth. Studies indicate that women with a history of HMB are at an increased risk of pregnancy complications; however, the literature lacks a comprehensive analysis of its impact on maternal and neonatal health.

In recent years, there has been growing interest among specialists in the issue of iron deficiency anemia (IDA). According to WHO, approximately one-third of the global population experiences latent iron deficiency, while clinical forms of IDA are diagnosed in a significant number of people [1, 2]. The number of recorded IDA cases continues to rise and has increased more than fivefold since 2000. Women of childbearing age, pregnant women, and female adolescents aged 12–17 years are particularly vulnerable to this condition [3, 4]. Pregnancy is accompanied by an increased demand for iron, significantly raising the prevalence of iron deficiency conditions. WHO data from 2012 indicate that anemia was diagnosed in 42% of pregnant women, with the prevalence of IDA during gestation ranging from 21% to 80%, demonstrating an upward trend over the past decade [5, 6]. During pregnancy, the maternal body intensifies iron metabolism, leading to a depletion of iron stores by the time of delivery. The physiological iron requirement for women is 1.5–1.7 mg per day; however, during pregnancy and childbirth, this requirement increases several times. During lactation, the daily iron demand can increase tenfold. In total, the cumulative iron loss associated with pregnancy, childbirth, and breastfeeding reaches approximately 1,400 mg. Consequently, WHO recommends that all pregnant women receive 50–60 mg of elemental iron daily from the early stages of pregnancy up to the moment of childbirth for the prevention of deficiency conditions [7].

Previously, IDA in pregnant women was primarily associated with an increased risk of gestational and obstetric complications. However, recent research highlights the role of iron in fetal nervous system development. This micronutrient is not only essential for hemoglobin synthesis but also serves as a cofactor for numerous enzymes required for cellular division, including the mitotic activity of neuronal precursor cells. This explains why fetal nervous system development is highly sensitive to iron deficiency [8, 9]. Given this, it is evident that prophylactic anti-anemic measures should be initiated prior to conception. However, despite existing recommendations, 20–40% of pregnancies occur against the background of pre-existing iron deficiency. The overall prevalence of iron deficiency conditions among women of reproductive age reaches 50–60% [7].

Complete restoration of iron stores following pregnancy, childbirth, and lactation takes 2–3 years. WHO's current recommendations indicate that the interval between pregnancies should be at least 24 months. However, in practice, even with such an interval, iron reserves often fail to be fully replenished through diet alone. This is especially relevant in the context of breastfeeding, which WHO recommends for the first two years of a child's life. In Uzbekistan, the situation is further complicated by the tradition of early marriage and short interpregnancy intervals, leading to frequent pregnancies and large family sizes. Women frequently conceive in a short interval following a previous delivery, often before their iron stores have been fully replenished, which elevates the risk of iron deficiency anemia (IDA) and associated complications. This underscores the importance of prophylactic iron supplementation during the preconception period to reduce anemia prevalence and improve maternal and neonatal health. This fact serves as the basis for recommending iron supplementation as part of pregnancy planning [8, 9].

Thus, the relevance of this study is determined by the need for a comprehensive analysis of the relationship between HMB, iron deficiency and obstetric complications. This study aims to investigate risk factors and analyze the clinical course of pregnancy in women with a history of HMB, facilitating the development of preventive measures and optimizing management strategies for this patient population [10, 11].

■ PURPOSE OS THE STUDY

of this study was to analyze clinical and anamnestic data, pregnancy outcomes, fetal development, and neonatal health in women with heavy menstrual bleeding to identify specific features and risk factors affecting pregnancy outcomes.

■ MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at Maternity Hospital No. 2 in Samarkand, Uzbekistan. The research involved a retrospective analysis of medical records of 144 patients from 2022 to 2024 who had a history of heavy menstrual bleeding (HMB) before pregnancy. Inclusion criteria: presence of moderate to severe iron deficiency anemia (IDA) and history of obstetric complications during pregnancy. Exclusion criteria: pregnant women diagnosed with genetic disorders, severe congenital malformations or oncological diseases.

The analyzed parameters included:

- Demographic and anthropometric indicators.
- Gynecological history and comorbidities.
- Menstrual cycle characteristics before pregnancy.
- Hemoglobin and ferritin levels before and during pregnancy.
- Mode of delivery and obstetric complications.
- Neonatal outcomes (weight, length, Apgar score, presence of hypoxia and neurological disorders).

Statistical analysis involved calculating mean values, standard deviations, percentages, logistic regression, and correlation analysis between parameters. Data processing was conducted using SPSS version 26.0.

■ RESULTS

A retrospective study analyzed medical records of 144 patients with a history of heavy menstrual bleeding (HMB) before pregnancy. Assessment of demographic and anthropometric data identified key characteristics of this patient group. The mean age of the participants was 27.5 ± 5.3 years, which falls within the active reproductive period, emphasizing the significance of studying the effects of chronic blood loss on pregnancy outcomes. This age range is also important in assessing the risk of complications related to anemia and its impact on the body's adaptive capabilities.

The mean body mass index (BMI) was 25.6 ± 3.4 kg/m², indicating a predominance of women with normal or mildly elevated body weight. This parameter is essential in evaluating the risk of metabolic disorders such as gestational diabetes and preeclampsia, as well as in predicting overall maternal health.

Analysis of educational background revealed that 33.3% had secondary education, 35.4% had vocational training, and 31.3% held higher education degrees. This factor may influence adherence to preventive and therapeutic measures, including timely diagnosis and correction of IDA. Access to medical information and awareness of anemia risks during pregnancy also play a crucial role in seeking timely medical care. Evaluation of menstrual history highlighted significant clinical features among women with HMB, which are important for predicting reproductive health and pregnancy outcomes. The mean age at menarche was 12.8 ± 1.4 years, corresponding to population averages. However, cases of early menarche (before 11 years) and late menarche (after 14 years) were observed, suggesting possible hormonal imbalances. Menstrual cycle irregularities were noted in 54.2% of women, potentially associated with endocrine disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS) and hypothyroidism. The mean cycle duration was 30.5 ± 4.2 days, though some women exhibited shortened (<25 days) or prolonged (>35 days) cycles. The mean menstrual bleeding duration was 7.8 ± 2.1 days, exceeding the physiological norm (3–5 days). Heavy menstrual bleeding (HMB) was identified in 77% of patients, while in 23% it was extremely severe, leading to significant blood loss and increasing the risk of iron deficiency anemia (IDA). Prolonged and excessive bleeding could also be attributed to organic uterine pathology, including fibroids, endometriosis, and endometrial hyperplasia. Intermenstrual bleeding was reported in 38% of women, serving as an important clinical criterion for diagnosing functional disorders and potentially indicating chronic luteal phase insufficiency, endometrial hyperplasia, or other pathological conditions. Associated symptoms observed in patients included dizziness (54%), weakness (48%), syncope (8.6%), and severe lower abdominal pain (62%). These symptoms may be linked to chronic blood loss and anemia, as well as hormonal imbalances. Severe pain syndrome in some cases may indicate the presence of organic diseases such as endometriosis, pelvic inflammatory disease, or uterine fibroids. Thus, heavy and prolonged menstruation accompanied by significant blood loss and pronounced clinical symptoms represents a key risk factor for the development of iron deficiency anemia. Failure to diagnose menstrual disorders at an early stage may lead to their progression and adversely affect pregnancy outcomes, highlighting the need for a more comprehensive approach to menstrual cycle monitoring in women of reproductive age.

Analysis of the gynecological history of patients revealed important characteristics defining the reproductive health of women with heavy menstrual bleeding (HMB). The average number of pregnancies in the study group was 3.98 (ranging from 2 to 7), while the

average number of deliveries was 3.42 (ranging from 1 to 5), reflecting a high reproductive activity among these patients. The average number of previous abortions was 0.34 (ranging from 0 to 2), which may indicate both factors influencing women's reproductive choices and the availability of medical care related to pregnancy termination. Data analysis showed that most patients inadequately utilized modern contraceptive methods, leading to unintended pregnancies and, consequently, abortions. The use of barrier contraceptive methods and combined oral contraceptives remained limited, potentially due to a lack of awareness as well as cultural and social influences.

Among contraceptive methods, intrauterine contraception (IUC) is one of the most widely used for preventing unintended pregnancies in Uzbekistan. The accessibility and long-term efficacy of intrauterine devices (IUDs) make them a popular contraceptive option among women of reproductive age. However, despite their high effectiveness in preventing pregnancy, IUC use is associated with certain risks and complications, especially in women predisposed to heavy menstrual bleeding. One of the most clinically significant adverse effects of intrauterine devices (IUDs) is the amplification of menstrual bleeding, which is particularly critical for patients with preexisting menorrhagia. Excessive blood loss may contribute to the development of iron deficiency anemia, further depleting iron stores and leading to a progressive decline in hemoglobin levels. This factor is especially important for women planning pregnancy, as pre-existing iron depletion increases the risk of complications during gestation. Additionally, long-term use of intrauterine devices may lead to the development of pelvic inflammatory diseases, further increasing the likelihood of pregnancy complications.

Thus, the widespread use of IUDs in Uzbekistan, despite their effectiveness in preventing unintended pregnancies, necessitates careful health monitoring, particularly for women with existing menstrual irregularities. A comprehensive approach to contraceptive choice is essential, considering individual physiological characteristics, reproductive health status, and the risk of complications. Insufficient contraceptive use and low awareness of modern pregnancy prevention methods remain significant factors contributing to high abortion rates, emphasizing the need for enhanced educational efforts and improved access to modern contraceptive options.

Gynecological diseases were identified in a significant proportion of patients. Pelvic inflammatory diseases were diagnosed in 31.9% of women, and in 34% of cases a history of surgical interventions was recorded, which could be associated with diagnostic and therapeutic procedures such as hysteroscopy or curettage. Meanwhile, 34% of patients had no recorded gynecological diseases. Reproductive system pathologies were detected in the majority of patients, with uterine fibroids diagnosed in 37.5% of cases, endometriosis in 23.6%, and polycystic ovary syndrome (PCOS) in 16.7%. Only 22.2% of the examined patients had no structural or functional abnormalities of the reproductive system. Additionally, many patients had concomitant chronic diseases that could impact pregnancy outcomes and contribute to the development of complications. Among women with a history of heavy menstrual bleeding, the most common comorbid conditions included arterial hypertension (12.3%), diabetes mellitus (8.7%), and autoimmune diseases (5.2%). Furthermore, chronic gastrointestinal diseases (10.5%), such as gastritis and peptic ulcer disease, as well as thyroid disorders (7.8%), including hypothyroidism and nodular goiter, were observed. Considering the demographic and ethnic characteristics of the female population in Uzbekistan, these indicators reflect the actual prevalence of



chronic diseases in this patient group. The presence of comorbid pathology necessitates a comprehensive approach to pregnancy management, as the combination of chronic diseases and anemia due to heavy menstrual bleeding increases risk of complications. Special attention should be given to continuous monitoring of blood pressure, blood glucose levels, thyroid function, and gastrointestinal tract pathology correction to minimize adverse pregnancy outcomes.

Anemia is one of the most common pregnancy complications, significantly affecting both maternal and fetal health. Analysis of patients' medical records revealed that the average hemoglobin level before pregnancy was 83.7 ± 7.4 g/L, dropping to 71.2 ± 6.8 g/L during pregnancy, corresponding to moderate and severe anemia. The differences between groups were statistically significant ($p < 0.001$). The diagnosis of iron deficiency anemia (IDA) at different pregnancy stages showed that 38.2% of patients were diagnosed in the first trimester, 29.9% in the second, and 31.9% in the third. These findings indicate that anemia often remains undetected in early pregnancy and is diagnosed only at a stage of significant hemoglobin reduction when its impact on maternal and fetal health becomes pronounced. Despite the high prevalence of IDA among pregnant women, clinical practice frequently demonstrates insufficient attention to its prevention and early detection. Primary healthcare providers do not always conduct a thorough menstrual history assessment, which could help identify women at risk in a timely manner. The omission of this critical step results in many women entering pregnancy with already depleted iron stores, increasing the likelihood of developing anemia during gestation. Another issue is the lack of awareness among women regarding the importance of monitoring iron levels even during the preconception period. In some cases, even with symptoms of chronic iron deficiency, patients do not seek medical assistance, leading to anemia progression during pregnancy. Low awareness of iron deficiency conditions and their impact on pregnancy outcomes necessitates a revision of medical support approaches for women of reproductive age. Anemia treatment during pregnancy in the study group involved iron supplementation; however, not all patients received adequate therapy. Only 51.4% of women received parenteral iron therapy, whereas the rest had their anemia corrected primarily with oral iron supplements, or treatment was initiated with a delay. This highlights an insufficiency in clinical oversight regarding the prompt and adequate management of IDA, particularly in severe cases that require more intensive and targeted therapeutic strategies. Thus, insufficient diagnosis and delayed anemia detection, the absence of a thorough menstrual history, and a lack of vigilance in primary healthcare are key factors contributing to the high prevalence of IDA among pregnant women. Improving the situation requires the implementation of stricter protocols for early iron deficiency detection in women planning pregnancy, as well as raising awareness among healthcare professionals and patients about the need for timely iron deficiency correction. Complicated pregnancy outcomes represent a significant concern among women with a history of heavy menstrual bleeding. The highest number of complications in the study group included preeclampsia (38.2%) and placental insufficiency (31.9%). Correlation analysis revealed a significant association between low hemoglobin levels and the incidence of preeclampsia ($r = -0.42$, $p = 0.002$), as well as between anemia and placental insufficiency ($r = -0.36$, $p = 0.005$). Only 29.9% of patients had an uncomplicated pregnancy. The average gestational age at delivery in the study group was 38.5 ± 2.2 weeks, corresponding to a full-term pregnancy, though some patients experienced

preterm labor, likely associated with chronic hypoxia and placental insufficiency. Logistic regression analysis showed that women with severe anemia (hemoglobin <70 g/L) had a 3.5 times higher risk of preterm birth (OR=3.5; 95% CI: 1.8–6.4; $p<0.01$). Preterm birth significantly increases the risk of neonatal complications, including respiratory distress, prematurity, and low birth weight.

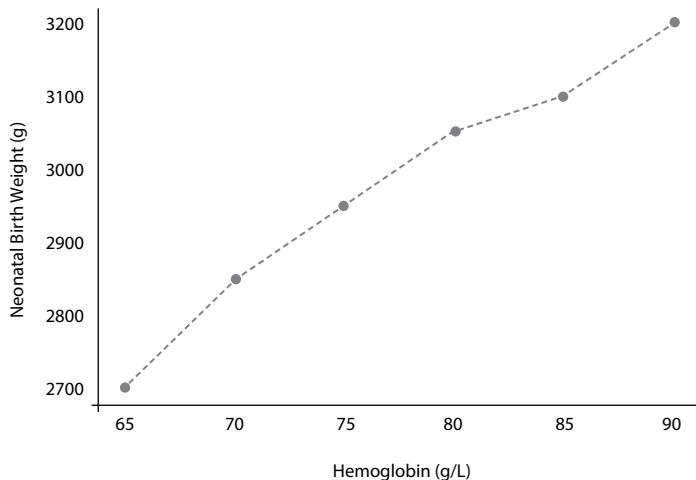
The mean intrapartum blood loss was 550 ± 180 mL, which in some cases exceeded acceptable limits, particularly in women with preexisting anemia. Excessive blood loss exacerbates maternal health deterioration, prolongs the postpartum recovery period, and necessitates more intensive management of iron deficiency conditions in the postnatal period.

Analysis of delivery methods revealed that 29.2% of women underwent cesarean section, while 70.8% had a vaginal delivery. Notably, the cesarean section rate in Uzbekistan has been demonstrating a steady upward trend. This increase is largely attributed to the rising incidence of complicated pregnancies, among which anemia, placental insufficiency, preeclampsia, and comorbid chronic diseases play a significant role. Anemia also compromises the body's compensatory mechanisms during labor, increasing the likelihood of uterine inertia, fetal hypoxia, and the need for surgical intervention. Cesarean section, in addition to an elevated risk of infectious complications, is associated with increased blood loss, which is particularly critical for women with iron deficiency. The presence of iron deficiency anemia in these patients increases the risk of postoperative complications, such as delayed wound healing, infectious processes, and prolonged recovery. Considering these factors, particular emphasis should be placed on anemia prevention during the preconception period and throughout pregnancy management. This approach may contribute to a reduction in the frequency of operative deliveries and associated complications. Thus, the high incidence of complicated pregnancies and the considerable proportion of surgical deliveries in this cohort underscore the necessity of early anemia diagnosis, continuous hemoglobin level monitoring, and timely iron deficiency correction. A comprehensive approach to the management of pregnant women with a history of heavy menstrual bleeding will help minimize adverse obstetric and neonatal outcomes.

Maternal anemia during pregnancy has a significant impact on fetal intrauterine development and neonatal outcomes. Iron deficiency leads to chronic hypoxia, which adversely affects cellular growth and differentiation, particularly during critical periods of organogenesis. An analysis of neonatal health outcomes in the study group revealed distinct characteristics associated with maternal anemia.

The mean birth weight of neonates was 3100 ± 450 g, and the mean length was 49.8 ± 2.5 cm. Although these average values corresponded to standard reference norms, considerable variability in birth weight was observed, with frequent cases of fetal growth restriction (FGR) and intrauterine growth retardation (IUGR). Among neonates born to mothers with severe anemia (hemoglobin <70 g/L), birth weight was significantly lower (2850 ± 390 g, $p=0.004$). The incidence of neonatal hypoxia was 34.7%, while the rate of neurological disorders reached 9.7% ($p=0.03$) (figure).

Low birth weight is often a consequence of chronic fetal hypoxia due to maternal anemia, leading to compensatory changes in the feto-placental system and reduced nutrient delivery. The average Apgar score for newborns was 6.9 ± 1.5 at the first minute of life and 8.1 ± 1.2 at the fifth minute. A significant number of neonates



Relationship between maternal hemoglobin level and neonatal birth weight

exhibited low Apgar scores in the first minutes after birth, indicating intrauterine hypoxia and intrapartum asphyxia. Oxygen deprivation in the fetus due to maternal anemia can result in respiratory insufficiency and adaptive disorders in the neonatal period. An analysis of neonatal complications revealed that 34.7% of newborns were diagnosed with anemia or hypoxia, highlighting a strong correlation between maternal iron deficiency anemia (IDA) and fetal health. Chronic hypoxia caused by placental insufficiency can lead to functional and structural impairments in various organs, particularly the central nervous system.

The incidence of congenital anomalies among newborns was 8.3%. Iron deficiency plays a critical role in cellular division and differentiation, particularly during the first trimester of pregnancy when organogenesis and tissue formation are most active. Studies have shown that women with severe anemia have a significantly higher risk of congenital anomalies, including cardiac defects, neural tube defects, and skeletal abnormalities.

Neurological disorders, including hypoxic-ischemic encephalopathy, were identified in 9.7% of newborns. Prenatal iron deficiency negatively affects the development of the nervous system, reduces the activity of nerve fiber myelination, and impairs cognitive function development. Research indicates that children born to mothers with anemia are at an increased risk of delayed psychomotor development, cognitive impairments, and other neurological abnormalities later in life. Maternal iron deficiency anemia during pregnancy significantly impacts neonatal health by increasing the prevalence of hypoxia, congenital anomalies, and neurological complications. This highlights the importance of early detection and prompt management of anemia in pregnant women to reduce adverse fetal outcomes and enhance perinatal results.

The postpartum period in women with a history of heavy menstrual bleeding (HMB) is often associated with various complications, requiring special attention. The study

identified significant issues, including blood loss, delayed hematological recovery, and infectious complications. Postpartum hemorrhage (PPH) was recorded in 17.3% of patients, a high rate considering the prevalence of IDA during pregnancy in this cohort. The primary causes of hemorrhage in the early and late postpartum periods included uterine atony, retained placental tissue, coagulation disorders, and uterine scarring from previous surgeries. The combination of postpartum hemorrhage and preexisting anemia poses a significant risk, as substantial blood loss can further deteriorate maternal health, necessitating aggressive management and iron supplementation. Slow hemoglobin recovery was noted in 49% of women, reflecting the prolonged compensatory processes in the body due to chronic iron deficiency. Postpartum iron stores are not always rapidly replenished, especially in women with multiple pregnancies, short interpregnancy intervals, or a history of frequent pregnancies. Inadequate anemia management during pregnancy exacerbates postpartum recovery, resulting in prolonged asthenia, weakness, reduced lactation, and an increased risk of postpartum depression. Slow replenishment of iron stores necessitates prolonged iron therapy and adequate nutritional support. Infectious complications in the postpartum period were diagnosed in 15.2% of patients, including endomyometritis, dehiscence of cesarean section wounds, mastitis, and urinary tract infections. The high prevalence of infections may be associated with the immunosuppressive effects of anemia, increased invasive obstetric interventions, and impaired tissue regeneration. The most vulnerable group included patients who underwent operative deliveries, as they experienced prolonged wound healing and heightened susceptibility to infections. Thus, the high risk of postpartum complications in women with anemia necessitates special attention to the prevention of hemorrhage, dynamic monitoring of hemoglobin levels, and active management of infectious processes. A comprehensive approach, including adequate iron deficiency correction, rational antibiotic use when necessary, and individualized patient monitoring, can reduce adverse outcomes in the postpartum period.

■ DISCUSSION

The analysis of the obtained data confirms that a history of heavy menstrual bleeding (HMB) significantly affects pregnancy outcomes and neonatal health. The study group exhibited a high prevalence of obstetric complications, such as preeclampsia (38.2%) and placental insufficiency (31.9%). These findings align with international studies linking IDA to impaired placental vascularization. However, our research enhances the existing scientific literature by analyzing specific risk factors unique to the female population in Uzbekistan, including dietary habits, reproductive behavior, and access to healthcare.

The scientific relevance of this study resides in its comprehensive examination of the mechanisms through which chronic anemia impacts gestational processes and perinatal outcomes. The identified correlations between hemoglobin levels, fetal weight, and neonatal health provide valuable insights for developing new pregnancy management protocols for women with HMB. Moreover, the findings emphasize the importance of enhanced iron level monitoring during the preconception period, aligning with current WHO guidelines. Furthermore, the data provide a basis for implementing preventive strategies aimed at improving pregnancy outcomes, including the mandatory administration of iron supplements from early pregnancy and enhanced monitoring of placental blood flow parameters.



Modern approaches to diagnosing IDA in pregnant women include advanced laboratory evaluations, such as serum ferritin, transferrin, and soluble transferrin receptor levels, which enable a more precise assessment of iron stores. In addition to standard methods, such as complete blood counts with hemoglobin and hematocrit measurements, additional tests are recommended for early detection of latent iron deficiency. To improve outcomes for pregnant women with anemia, the use of modern oral and parenteral iron preparations represents a promising approach. Incorporating these methods into clinical practice can significantly reduce pregnancy complications associated with anemia and enhance perinatal outcomes. This necessitates further development of individualized treatment strategies that consider the degree of anemia, hemodynamic status, and coexisting risk factors. The findings of this study may serve as a foundation for developing local clinical guidelines for managing pregnant women with anemia and a history of HMB, thereby minimizing adverse obstetric and neonatal outcomes.

■ CONCLUSIONS

The results of this study confirm that heavy menstrual bleeding (HMB) before pregnancy is a significant risk factor for complicated gestation, anemia, and adverse perinatal outcomes. The analysis of 144 patients revealed that the high prevalence of IDA accompanying HMB profoundly affects pregnancy and delivery, increasing the frequency of obstetric complications. The most common complications included preeclampsia (38.2%) and placental insufficiency (31.9%), reflecting the pronounced impact of chronic anemia on vascular tone and fetal blood supply.

The high cesarean section rate (29.2%) further underscores the severity of obstetric complications in this group, warranting a revision of pregnancy management strategies. The postpartum hemorrhage rate reached 17.3%, and slow hemoglobin recovery was noted in 49% of women, indicating prolonged compensatory mechanisms and the need for extended anemia therapy. Thus, the management of patients with a history of HMB should include early anemia diagnosis, thorough menstrual history collection, preconception iron deficiency correction, dynamic fetal monitoring, and postpartum complication prevention. Implementing these measures will help mitigate adverse obstetric and neonatal outcomes, thereby enhancing both maternal and child health. Raising healthcare providers' awareness of iron deficiency, actively informing patients, and implementing timely preventive measures can significantly improve the situation. Addressing iron deficiency requires selecting high-efficacy, well-tolerated iron preparations with minimal side effects and ease of use. A holistic approach to the diagnosis and management of IDA can substantially minimize complications and enhance patients' quality of life.

■ REFERENCES

1. Beckert R.H., Baer R.J., Anderson J.G., et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2019;39(7):911–919. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0375-0>
2. Berchie Gifty Osei, Patience Fakornam Doe, Theodora Dedo Azu, et al. Uptake and Effectiveness of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine during Pregnancy in Africa: A Scoping Review. *Diseases*. 2024;12(9):203. <https://doi.org/10.3390/diseases12090203>
3. Gavryushov D.N., Senchuk A.Ya., Kalyuzhnaya V.N. Iron Deficiency Anemia in the Practical Work of an Obstetrician-Gynecologist. In *The 9th International Scientific and Practical Conference "Eurasian Scientific Discussions"*. Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2022. 301 p.

4. Jones A.J., Eke U.A., Eke A.C. Prediction and prevention of preterm birth in pregnant women living with HIV on antiretroviral therapy. *Expert review of anti-infective therapy*, 2022;20(6):837–848. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2046463>
5. Khamoshina M.B., Tulupova M.S., Minaeva A.V. "Iron Logic" of the Preconception Period: Managing Heavy Menstrual Bleeding and Its Consequences. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage, StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2019;6:27–34.
6. WHO. *The global prevalence of anaemia in 2011*. Geneva: WHO, 2015.
7. Adam I., Salih Y., Hamdan H.Z. Association of Maternal Anemia and Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 2023;12(2):490. <https://doi.org/10.3390/jcm12202490>
8. Munro M.G., Critchle H.O.D., Fraser I.S., FIGO Menstrual Disorders Committee. Corrigendum to "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions" [Int J Gynecol Obstet. 143(2018):393–408]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;144(2):237. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12709>
9. Munro M.G., Mast A.E., Powers J.M., et al. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2023;229(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.01.017>
10. Winters U., Ghosh M., Shelleh A. Heavy menstrual bleeding management during the Covid pandemic. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine*, 2021;31(2):53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jogrm.2020.12.002>
11. Taher AT, lolascon A, Matar CF, et al. Recommendations for Pregnancy in Rare inherited Anemias. *HemaSphere*; 2020;4:4(e446). <http://dx.doi.org/10.1097/HNS.0000000000000446>



Захаренкова Т.Н.¹ , Приходько А.Н.¹, Гатальская А.В.¹, Балашова В.Г.²

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

²Гомельская городская поликлиника № 1, Гомель, Беларусь

Диагностическая роль рН-метрии вагинальной жидкости при различных состояниях в акушерстве и гинекологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Захаренкова Т.Н.; дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Приходько А.Н., Гатальская А.В., Балашова В.Г.

Подана: 19.08.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: tera03@yandex.by

Резюме

Введение. Беременные с урогенитальными инфекциями, истмико-цервикальной недостаточностью, беременные, получавшие курс антибактериальной терапии, составляют группу риска по развитию нарушения вагинального микробиоценоза и по инфицированию матери и плода. рН-метрия вагинальной жидкости позволяет произвести экспресс-диагностику нарушений вагинальной микробиоты у беременных при различных состояниях. Выявленные изменения рН вагинальной жидкости позволяют своевременно провести дообследование пациентов, что повышает качество диагностики инфекционных заболеваний урогенитального тракта у женщин на амбулаторном приеме, и контролировать состояние вагинальной микробиоты в группах риска.

Цель. Оценить диагностическое значение рН-метрии вагинальной жидкости при различных состояниях в акушерстве и гинекологии.

Материалы и методы. В исследование включены 324 женщины: 68 беременных с урогенитальными инфекциями в первом триместре беременности (группа УГИ1), 46 беременных без инфекций урогенитального тракта (группа УГИ2), 61 беременная с гестационным пиелонефритом до и после антибактериального лечения (группы ГП1 и ГП2), 59 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью до и после коррекции (группы ИЦН1 и ИЦН2), 70 родильниц, у новорожденных которых была диагностирована внутриутробная инфекция (группа ВУИ), и 20 гинекологических пациенток (группа Г).

Всем пациентам проведена полукалиметрическая рН-метрия вагинальной жидкости при осмотре в зеркалах с использованием гинекологического зеркала по Куско с рН-индикатором (зеркало Радзинского – Занько производства ЗАО «Медицинское предприятие Симург», Республика Беларусь). Уровень рН оценен с помощью тест-полосок «Кольпо-тест рН» (ООО «Биосенсор АН», Российская Федерация) с величиной шага 0,2–0,3–0,5. Беременным с ИЦН рН-метрия вагинальной жидкости проводилась до коррекции ИЦН с помощью хирургического серкляжа, или до постановки акушерского пессария, или до гормональной терапии и после коррекции.

Беременным с гестационным пиелонефритом рН-метрия вагинальной жидкости проводилась до начала и после курса антибактериального лечения. Для определения микробиоты урогенитального тракта пациентам выполнены: микроскопия вагинального отделяемого, бактериологическое исследование отделяемого влагалища и мочи, ПЦР-исследование биоценоза влагалища методом «Фемофлор-16» (ООО «ДНК-Технология», Российская Федерация).

Результаты. Установлено, что у беременных с урогенитальными инфекциями, независимо от этиологии, наблюдаются более высокие уровни рН вагинальной жидкости, по сравнению с беременными без урогенитальных инфекций ($p<0,0001$). Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем рН вагинальной жидкости и уровнем лактобацилл в вагинальном биоценозе ($p=0,01$). Самый высокий уровень рН вагинальной жидкости наблюдается при аэробном и смешанном дисбиозе влагалища, он значительно превышает рН при нормоценозе и анаэробном дисбиозе ($p=0,012$ и $p=0,015$). У беременных с гестационным пиелонефритом после курса антибактериальной терапии цефалоспоринами, независимо от его длительности, происходит значимое увеличение рН вагинальной жидкости ($p<0,0001$) и количества лейкоцитов в вагинальном отделяемом ($p=0,03$), между которыми наблюдается корреляция умеренной силы ($p=0,02$). Развитие ИЧН у беременных во втором триместре сопровождается более высокими уровнями рН вагинальной жидкости, чем у беременных без урогенитальных инфекций ($p=0,0002$) и с гестационным пиелонефритом ($p<0,0001$). Корреляция уровня рН вагинальной жидкости у беременных с ИЧН до его коррекции с уровнем лейкоцитов при микроскопии вагинального отделяемого позволяет применять рН-метрию при необходимости экстренной коррекции ИЧН. У родильниц с ВУИ у новорожденных на 4–5-е сутки после родов наблюдаются значительно более высокие уровни рН вагинальной жидкости, особенно при преждевременных родах, чем у беременных всех групп ($p<0,0001$), что может быть обусловлено, с одной стороны, наличием крови во влагалищных выделениях, а с другой – высокой частотой дисбиоза влагалища у родильниц с ВУИ новорожденных – 84,3%, а при преждевременных родах – 90,0%. Для гинекологических пациентов даже при отсутствии жалоб на патологические выделения из половых путей уровень рН вагинальной жидкости 4,5 и более с чувствительностью 92,3% и специфичностью 100% позволяет прогнозировать нарушения вагинальной микробиоты.

Заключение. рН-метрия вагинальной жидкости является доступным и быстрым методом диагностики генитальных инфекций. Данный метод можно рассматривать как скрининг для беременных в плане диагностики урогенитальных инфекций, а также на его основе может быть построен прогноз дисбиоза влагалища у беременных после проведенного курса антибактериальной терапии, после коррекции истмико-цервикальной недостаточности, у гинекологических пациентов.

Ключевые слова: беременность, рН-метрия вагинальной жидкости, микробиоценоз влагалища, гестационный пиелонефрит, урогенитальные инфекции, истмико-цервикальная недостаточность, внутриутробная инфекция

Zakharenkova T.¹✉, Prikhodko A.¹, Gatalskaya A.¹, Balashova V.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel City Polyclinic № 1, Gomel, Belarus

Diagnostic Role of pH-Metry of Vaginal Discharge in Various Conditions in Obstetrics and Gynecology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Zakharchenkova T.; research design, collection of materials, processing, writing the text – Prikhodko A., Gatalskaya A., Balashova V.

Submitted: 19.08.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: tera03@yandex.by

Abstract

Introduction. Pregnant women with urogenital infections, cervical incompetence, pregnant women who have received a course of antibacterial therapy constitute a risk group for the development of vaginal microbiocenosis disorders and infection of the mother and fetus. pH-metry of vaginal discharge allows for rapid diagnostics of vaginal microbiota disorders in pregnant women under various conditions. The identified changes in the pH of vaginal discharge allow for timely follow-up examination of patients, improving the quality of diagnostics of infectious diseases of the urogenital tract in women at outpatient appointments and monitoring the state of the vaginal microbiota in risk groups.

Purpose. To evaluate the diagnostic value of vaginal fluid pH-metry in various conditions in obstetrics and gynecology.

Materials and methods. The study included 324 women: 68 pregnant women with urogenital infections in the first trimester of pregnancy (UGI1 group), 46 pregnant women without urogenital tract infections (UGI2 group), 61 pregnant women with gestational pyelonephritis before and after antibacterial treatment (groups GP1 and GP2), 59 pregnant women with cervical incompetence before and after correction (CI1 and CI2 groups), 70 mothers whose newborns were diagnosed with intrauterine infection (II group), and 20 gynecological patients (group G). All patients underwent semi-quantitative pH-metry of vaginal discharge during examination with speculums Cusco gynecological speculum with a pH indicator (Radzinsky-Zanko speculum manufactured by Simurg Medical Enterprise, Republic of Belarus). The pH level was assessed using the Colpo-test pH test strips (Biosensor AN LLC, Russian Federation) with a step size of 0.2–0.3–0.5. In pregnant women with CI, pH-metry of vaginal discharge was performed before CI correction using surgical cerclage or before placement of an obstetric pessary or hormonal therapy and after correction. In pregnant women with gestational pyelonephritis, pH-metry of vaginal discharge was performed before and after a course of antibacterial treatment. To determine the microbiota of the urogenital tract, the patients underwent the following: microscopy of vaginal discharge, bacteriological examination of vaginal discharge and urine, PCR examination of the vaginal biocenosis using the Femoflor-16 method (DNA-Technology LLC, Russian Federation).

Results. It was found that pregnant women with urogenital infections, regardless of etiology, have higher levels of vaginal discharge pH compared to pregnant women without urogenital infections ($p<0.0001$). A moderate inverse correlation was found between the pH level of vaginal discharge and the level of lactobacilli in the vaginal biocenosis ($p=0.01$). The highest level of vaginal discharge pH is observed in aerobic and mixed vaginal dysbiosis, significantly exceeding the pH in normocenosis and anaerobic dysbiosis ($p=0.012$ and $p=0.015$). In pregnant women with gestational pyelonephritis, after a course of antibacterial therapy with cephalosporins, regardless of its duration, there is a significant increase in the pH of vaginal discharge ($p<0.0001$) and the number of leukocytes in vaginal discharge ($p=0.03$), between which a moderate correlation is observed ($p=0.02$). The development of CI in pregnant women in the second trimester is accompanied by higher levels of vaginal discharge pH than in pregnant women without urogenital infections ($p=0.0002$) and with gestational pyelonephritis ($p<0.0001$). The correlation of the pH level of vaginal discharge in pregnant women with CI before its correction with the level of leukocytes during microscopy of vaginal discharge allows the use of pH-metry when emergency correction of CI is necessary. In mothers with intrauterine infections, newborns on the 4–5th day after birth showed significantly higher levels of vaginal fluid pH, especially in premature births, than in pregnant women of all groups ($p<0.0001$), which may be due, on the one hand, to the presence of blood in vaginal discharge, and on the other hand, to the high frequency of vaginal dysbiosis in mothers with II in newborns – 84.3%, and in premature births – 90.0%. For gynecological patients, even in the absence of complaints of pathological discharge from the genital tract, a vaginal fluid pH level of 4.5 or more with a sensitivity of 92.3% and a specificity of 100% allows predicting vaginal microbiota disorders.

Conclusion. pH-metry of vaginal discharge is an accessible and rapid method for diagnosing genital infections. This method can be considered as a screening for pregnant women in terms of diagnosing urogenital infections, and on its basis a prognosis of vaginal dysbiosis in pregnant women after a course of antibacterial therapy, after correction of cervical incompetence, in gynecological patients can be made.

Keywords: pregnancy, pH-metry of vaginal discharge, vaginal microbiocenosis, gestational pyelonephritis, urogenital infections, cervical incompetence, intrauterine infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Микробиота уrogenитального тракта играет важную роль в поддержании гомеостаза всего организма. Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста составляет 10^8 – 10^9 КОЕ/мл [1]. Доминирующими микроорганизмами влагалища являются *Lactobacillus* spp. (95–98%), из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celiobiosus* и другие. Их количество в вагинальном секрете достигает 10^7 – 10^9 КОЕ/мл в зависимости от общей бактериальной массы. Лактобациллы создают кислую среду во влагалище, определяя уровень pH вагинальной жидкости у здоровых женщин репродуктивного возраста 3,8–4,5, обеспечивая прямое

антибактериальное действие молочной кислоты и перекиси водорода на условно-патогенные микроорганизмы, концентрация которых при нормоценоze не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ/мл [1–4].

Возраст, уровень эстрогенов, питание, вес, физическая активность, прием менопаузальной гормональной терапии и антибактериальных препаратов, половые контакты, влагалищные спринцевания, нарушения менструального цикла, беременность, лактация влияют на уровень pH вагинальной жидкости [5, 6]. У девочек препубертатного возраста pH вагинальной жидкости составляет 6,8–7,2, когда во влагалище доминируют анаэробы и микроаэрофилы (бактероиды, стафилококки, дифтероиды) [4, 7]. В период менопаузы вследствие снижения уровня эстрогенов и лактобацилл pH вагинальной жидкости становится 5,0–6,0, что увеличивает риск развития инфекционных заболеваний [5, 8].

Особым периодом для влагалищной микробиоты является беременность, когда из-за отсутствия циклических гормональных колебаний, менструальных кровотечений, снижения сексуальной активности наблюдается доминирование одного из видов лактобацилл *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii* (соответственно I, II или V типы вагинального сообщества, CST I, CST II, CST V) при более низкой распространенности остальных типов [9–12]. Мало данных в литературе о том, как при этом меняется pH. Кроме того, у части здоровых беременных биоценоз влагалища представлен анаэробными микроорганизмами (IV тип вагинального сообщества, CST IV). Продолжаются научные дискуссии о связи «нелактобациллярного» типа биоценоза с повышенным риском осложнений беременности, при этом доказано, что даже при резком снижении лактобацилл есть анаэробные виды, продуцирующие молочную кислоту, обеспечивая колонизационную резистентность влагалища [10, 11].

Доказанная роль нарушений биоценоза влагалища у беременных в развитии таких осложнений, как спонтанные преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, плацентарная недостаточность и внутриутробная инфекция (ВУИ), диктует необходимость контроля и коррекции влагалищного биоценоза для обеспечения нормального течения гестационного процесса [13, 14].

Оценка биоценоза влагалища в клинической практике проводится методом полимеразной цепной реакции, который является достаточно дорогостоящим и не может использоваться рутинно. pH-метрия вагинальной жидкости является простым методом, позволяющим быстро оценить доминирующую микробиоту, но в настоящее время он не вошел в скрининг при диагностике инфекционных заболеваний влагалища. В основе pH-метрии вагинальной жидкости лежит химическая реакция определения ионов водорода с помощью индикаторов, изменение окраски которых сравнивают с эталонной и таким образом оценивают величину pH [15]. Проведение pH-метрии вагинальной жидкости обосновано при: патологических выделениях из половых путей; вульводинии и дискомфорте в области промежности; после незащищенного полового акта и при частой смене половых партнеров; предстоящих вагинальных вмешательствах или процедурах; восстановлении после медицинских и самопроизвольных абортов; динамическом наблюдении за течением беременности, включая подозрение на разрыв плодных оболочек; подготовке к проведению протокола вспомогательных репродуктивных технологий [3].

pH-метрия является методом экспресс-оценки нарушений микробиоты у беременных, получивших курс антибактериальных лекарственных средств, а также у

беременных с урогенитальными инфекциями, в том числе в процессе их лечения, у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) шейки матки, особенно после ее коррекции с помощью акушерского пессария, хирургического шва или на фоне вагинального введения гормональных препаратов. Выявленные изменения рН вагинальной жидкости позволяют своевременно провести дообследование пациентов, повышая качество диагностики инфекционных заболеваний урогенитального тракта у женщин на амбулаторном приеме, проводить контроль за состоянием вагинальной микробиоты в группах риска [1, 2, 16, 17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое значение рН-метрии вагинальной жидкости при различных состояниях в акушерстве и гинекологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 324 женщины: 68 беременных с урогенитальными инфекциями в первом триместре беременности (группа УГИ1), 46 беременных без инфекций урогенитального тракта (группа УГИ2), 61 беременная с гестационным пиелонефритом до и после антибактериального лечения (группы ГП1 и ГП2), 59 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью до и после коррекции (группы ИЦН1 и ИЦН2), 70 родильниц, у новорожденных которых была диагностирована внутриутробная инфекция (группа ВУИ), и 20 гинекологических пациенток (группа Г). Включение в исследование проводилось с письменного информированного согласия пациентов.

Всем пациентам проведена полуколичественная рН-метрия вагинальной жидкости при осмотре в зеркалах с использованием гинекологического зеркала по Куско с рН-индикатором (зеркало Радзинского – Занько производства ЗАО «Медицинское предприятие Симург», Республика Беларусь). Уровень рН оценен с помощью тест-полосок «Кольпо-тест рН» (ООО «Биосенсор АН», Российская Федерация) с величиной шага 0,2–0,3–0,5. Беременным с ИЦН рН-метрия вагинальной жидкости проводилась до коррекции ИЦН с помощью хирургического серкляжа или до постановки акушерского пессария или гормональной терапии и после коррекции. Беременным с гестационным пиелонефритом рН-метрия вагинальной жидкости проводилась до начала и после курса антибактериального лечения. Для определения микробиоты урогенитального тракта пациентам выполнены: микроскопия вагинального отделяемого, бактериологическое исследование отделяемого влагалища и мочи, ПЦР-исследование биоценоза влагалища методом «Фемофлор-16» (ООО «ДНК-Технология», Российская Федерация).

Полученные данные обрабатывались при помощи программ Excel (2016), MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для установления значимости различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении использовали критерий χ^2 . Количественные признаки представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75). Так как распределение количественных признаков в группах отличалось от нормального, использовали непараметрические методы сравнения. Для сопоставления нескольких независимых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса (H), двух групп – критерий Манна – Уитни, в зависимых группах – критерий Вилкоксона (W). Комплексную оценку факторов риска, выражаемых количественными показателями,



проводили методом ROC-анализа. Оценку и сравнение прогностической эффективности факторов риска, полученных в ходе ROC-анализа, проводили при сравнении площади под ROC-кривой (AUC) и соотнесении полученных значений с мерной шкалой. Различия между группами считали значимыми при уровне $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов группы УГИ1 составил 30 (25;35) лет, пациентов группы УГИ2 – 32 (28; 36) года, беременных с гестационным пиелонефритом – 26 (23; 32) лет, беременных с ИЦН – 31 (27,3; 36) год, родильниц группы ВУИ – 30 (25;33) лет, что имело некоторые значимые различия ($p_{\text{уги1/уги2}}=0,042$; $Z=2,03$; $p_{\text{гп/уги1}}=0,026$, $Z=-2,221$; $p_{\text{гп/уги2}}<0,0001$, $Z=4,15$; $p_{\text{уги2/вуй}}=0,004$; $Z=2,844$; $p_{\text{гп/ицн}}=0,0002$, $Z=3,713$; $p_{\text{гп/вуй}}=0,083$, $Z=-1,733$).

В табл. 1 представлены уровни pH вагинальной жидкости у пациентов групп исследования.

У пациентов всех групп установлена положительная корреляционная связь умеренной силы между pH вагинальной жидкости и количеством лейкоцитов в поле зрения при микроскопии вагинального отделяемого ($r_s=0,317$; 95% CI 0,081–0,346; $p<0,002$). Не было установлено закономерностей изменения pH в зависимости от выявленных при бактериологическом исследовании микроорганизмов. В свою очередь, доказана обратная корреляция умеренной силы между pH вагинальной жидкости и количеством лактобацилл при ПЦР-исследовании ($r_s=-0,508$; 95% CI 0,605–0,396; $p<0,021$). Уровень pH более 4,8 с чувствительностью 88,2% и специфичностью 78,6% позволяет прогнозировать дисбиоз влагалища, при котором относительное содержание лактобацилл составляет 80% и менее [18] (AUC=0,88; 95% CI 0,819–0,926; $p=0,0001$). На рис. 1 представлена модель прогнозирования дисбиоза влагалища независимо от его этиологии и в зависимости от уровня pH вагинальной жидкости, которую можно охарактеризовать как отличную.

Уровень pH вагинальной жидкости у женщин с абсолютным и условным нормоцезисом влагалища составил 4,5 (4,5; 4,8), а у женщин с дисбиозом любой этиологии – 5,0 (5,0; 5,5) ($p<0,0001$; $Z=5,289$). При оценке уровня pH в зависимости от этиологии и выраженности дисбиоза влагалища установлено, что самый высокий уровень pH вагинальной жидкости наблюдался у женщин со смешанным дисбиозом, который наблюдался у 10 из 324 (3,1%) пациенток и составил 5,8 (5,5; 6,5). При выраженным анаэробном дисбиозе, диагностированном у 49 из 324 (15,1%) пациенток, уровень

Таблица 1
Уровни pH вагинальной жидкости у пациентов в исследуемых группах
Table 1
Vaginal discharge pH levels in study groups

	УГИ1	УГИ2	ГП1	ГП2	ИЦН1	ИЦН2	ВУИ	Г
pH	4,8* (4,5; 5,0)	4,2 (4; 4,8)	4,2** (4,0; 4,5)	5,0 (4,5; 5,1)	4,8 (4,5; 5,0)	5,0 (4,5; 5,0)	5,8*** (5,5; 6,0)	4,5* (4,2; 5,3)
Значимость различий	$P<0,0001$; $H=106,56$							

Примечания: * значимые различия с группой УГИ2; ** значимые различия с группой ГП2; *** значимые различия с группами УГИ1 и УГИ2, * значимые различия с группой УГИ1, ВУИ, ГП2, ИЦН2.

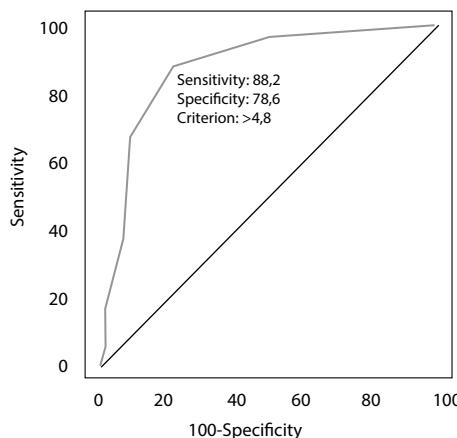


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования вагинального дисбиоза при проведении pH-метрии вагинальной жидкости

Fig. 1. ROC-curve for predicting vaginal dysbiosis using vaginal discharge pH-metry

pH составил 5,5 (5,0; 6,0) и был значимо выше, чем при умеренном анаэробном дисбиозе, выявленном у 16 из 324 (4,8%) пациентов, – 5,0 (4,8; 5,0) ($p<0,0003$; $Z=-3,599$). Аэробный дисбиоз наблюдался значимо реже по сравнению с анаэробным – у 17 (5,2%) пациенток ($p<0,0001$), при этом уровень pH вагинальной жидкости при выраженным аэробном дисбиозе составил 5,0 (4,8; 5,0), а при умеренном аэробном – 4,8 (4,5; 4,9), что было значимо ниже, чем при анаэробном дисбиозе ($p<0,006$ и $p<0,001$ соответственно). Уровень pH при выраженным аэробном дисбиозе был значимо выше, чем при умеренном аэробном дисбиозе ($p=0,02$; $Z=-2,388$). Уровень pH при смешанном дисбиозе не различался с pH при выраженным аэробном дисбиозе, но был значимо выше, чем у пациенток с умеренным анаэробным дисбиозом ($p=0,04$) и аэробным дисбиозом ($p=0,032$).

Уровень pH вагинальной жидкости у беременных в зависимости от наличия урогенитальных инфекций

У беременных с УГИ наблюдался более высокий уровень pH вагинальной жидкости, чем у беременных без УГИ ($p<0,0001$; $Z=-5,78$). Не удалось выявить зависимость pH от вида инфекции. Структура диагностированной у беременных в первом

Таблица 2

Уровни pH вагинальной жидкости в зависимости от вида генитальной инфекции

Table 2

Vaginal discharge pH levels by type of genital infection

	BBK (n=13)	БВ (n=9)	AB (n=39)	ИППП (n=3)	СИ (n=3)
Значение pH	4,8 (4,5; 5,1)	4,8 (4,5; 5,0)	4,8 (4,5; 5,0)	4,8	5,0
Значимость различий	P=0,617; H=4,204				

Примечания: BBK – вульвовагинальный кандидоз; БВ – бактериальный вагиноз, AB – аэробный вагинит, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, обусловленные *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*; СИ – смешанная инфекция.



триместре урогенитальной инфекции и уровни pH вагинальной жидкости при этом представлены в табл. 2.

При анализе уровня pH в зависимости от состояния биоценоза влагалища по данному методу «Фемофлор-16» у беременных в первом триместре установлено, что при нормоценозе (абсолютном или условном), наблюдавшемся в группе УГИ1 у 48 из 68 (70,6%) беременных, уровень pH составил 4,8 (4,5; 5,0). При анаэробном дисбиозе, диагностированном у 15 из 68 (22,1%) беременных, pH вагинальной жидкости был на уровне 5,0 (4,6; 5,0), составляя 5,0 (4,7; 5,5) при выраженному дисбиозе и 4,8 (4,5; 5,0) – при умеренном анаэробном дисбиозе, что значимо не различалось с pH вагинальной жидкости у беременных с нормоценозом ($p=0,30$; $Z=-1,035$). Аэробный дисбиоз наблюдался у 3 (4,4%) пациенток, смешанный дисбиоз – у 1 (1,5%) беременной с УГИ, при этом уровень pH вагинальной жидкости был самым высоким – 5,5 (5,5; 6,3), что значимо превышало pH при нормоценозе и pH при анаэробном дисбиозе у беременных группы УГИ1 ($p=0,012$ и $p=0,015$ соответственно). Для беременных с УГИ в первом триместре модель прогноза, при которой уровень pH вагинальной жидкости более 4,8, позволяет прогнозировать дисбиоз влагалища, обладает недостаточной чувствительностью 73,9% и низкой специфичностью 54,5% ($AUC=0,705$; 95% CI 0,581–0,810; $p=0,003$). Между уровнем pH вагинальной жидкости и уровнем лактобацилл во влагалище беременных с УГИ наблюдалась обратная корреляционная связь умеренной силы ($r_s=-0,317$; 95% CI –0,518–0,083; $p=0,01$).

В группе УГИ2 методом ПЦР-РВ у 80% пациентов выявлен абсолютный или условный нормоценоз и уровень pH вагинальной жидкости составил 4,5 (4,2; 4,8). У 20% беременных без УГИ был диагностирован умеренный анаэробный дисбиоз с pH 4,5 (4,5; 5,4), что значимо не различалось с pH при нормоценозе ($p=0,547$; $Z=0,603$).

Уровень pH вагинальной жидкости у беременных с гестационным пиелонефритом до и после лечения

У беременных группы ГП1 на сроке 29 (26,1; 33,6) недель впервые был диагностирован гестационный пиелонефрит. Течение настоящей беременности не было осложнено генитальными инфекциями. При первичном обследовании пациенток до начала антибактериальной терапии пиелонефрита число лейкоцитов в поле зрения при микроскопии вагинального отделяемого составило 12 (7,2; 25), а уровень pH вагинальной жидкости – 4,2 (4,0; 4,5). Наблюдалась корреляция умеренной силы между уровнем pH и числом лейкоцитов ($r_s=0,326$; 95% CI 0,055–0,552; $p=0,021$), но отсутствовала корреляция между уровнем pH и количеством лактобацилл при ПЦР-исследовании ($r_s=-0,011$; 95% CI –0,504–0,488; $p=0,967$). Значение уровня pH при дисбиозе у женщин с гестационным пиелонефритом составило 5,5 (4,57; 5,5), у женщин с нормоценозом – 4,8 (4,2; 5,0), $p=0,04$; $Z=1,96$.

Лечение пиелонефрита проводили цефалоспоринами III и IV поколения (цефотаксим, цефподоксим, цефепим). Продолжительность антибактериального курса составляла 7 (7; 10) дней. Во всех случаях проведенный курс антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита был эффективен, наблюдалось клинико-лабораторное выздоровление беременных.

Интерес вызывает тот факт, что после проведенного антибактериального лечения пиелонефрита при контрольной микроскопии отделяемого влагалища отмечено значимое увеличение числа лейкоцитов в поле зрения – 20 (15; 37,4) ($p=0,03$;

$W=-2,18$), и увеличение pH вагинальной жидкости – 5,0 (4,5; 5,1) ($p<0,0001$; $W=-5,910$) с сохранением корреляционной связи умеренной силы между числом лейкоцитов и уровнем pH ($r_s=0,329$; 95% CI 0,059–0,555; $p=0,02$) и отсутствием корреляции между уровнем pH и концентрацией лактобацилл ($r_s=-0,378$; 95% CI –0,736–0,145; $p=0,143$). Не было выявлено различий уровня pH в зависимости от длительности курса антибактериального лечения: при семидневном курсе лечения pH вагинальной жидкости был равен 5,0 (4,7; 5,5), при десятидневном – 4,8 (4,5; 5,0), при четырнадцатидневном – 5,0 (4,8; 5,0) ($p=0,229$; $H=2,952$). Методом ROC-анализа установлено, что после лечения гестационного пиелонефрита уровень pH вагинальной жидкости 4,8 и более позволяет с чувствительностью 85,7% и специфичностью 77,8% прогнозировать нарушения вагинального микробиоценоза ($AUC=0,825$; 95% CI 0,558–0,963; $p=0,004$), развитие которого, возможно, связано с бактерицидным действием на лактобациллы цефалоспоринов.

Уровень pH вагинальной жидкости у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью до и после ее коррекции

У беременных группы ИЦН1 на сроке беременности 20,5 (19,1; 21,0) недели при проведении ультразвуковой цервикометрии была диагностирована ИЦН.

У беременных с ИЦН наблюдались более высокие уровни pH, чем у беременных без УГИ ($p_{ицн1/уги2}=0,0002$; $Z=-3,729$) и с ГП ($p_{ицн1/гп1}<0,0001$; $Z=4,076$), что свидетельствует о том, что изменение биоценоза влагалища может быть фактором развития ИЦН.

При микроскопии вагинального отделяемого у беременных группы ИЦН1 количество лейкоцитов в поле зрения составило 4 (3; 10), уровень pH вагинальной жидкости – 4,8 (4,5; 5,0). Наблюдалась корреляция умеренной силы между уровнем pH и количеством лейкоцитов при микроскопии вагинального отделяемого ($r_s=0,330$; 95% CI 0,066–0,556; $p=0,017$), но отсутствовала корреляция между уровнем pH и концентрацией лактобацилл ($r_s=-0,390$; 95% CI –0,802–0,274; $p=0,218$). До коррекции ИЦН при уровне pH вагинальной жидкости более 4,8 с чувствительностью 65,2% и специфичностью 82,2% возможно было прогнозировать вагиноз по данным микроскопии вагинального отделяемого ($AUC=0,964$; 95% CI 0,66–1; $p=0,0001$).

Коррекция ИЦН проводилась акушерским разгружающим пессарием у 33 из 59 (55,9%) беременных, хирургическим швом – у 16 из 59 (27,2%) женщин и назначением микронизированного прогестерона – у 10 из 59 (16,9%) беременных. Через 2 недели после коррекции проводилась повторная оценка состояния вагинального микробиоценоза (группа ИЦН2).

У беременных группы ИЦН2 наблюдался значимо более высокий уровень pH вагинальной жидкости по сравнению с группой ИЦН1 – 5,0 (4,8; 5,0) против 4,8 (4,5; 5,0) ($p=0,03$; $W=-2,17$). При анализе зависимости уровня pH от способа коррекции не было выявлено значимых различий (табл. 3).

Модель прогноза нарушений биоценоза влагалища по уровню pH с использованием ПЦР данных о состоянии микробиоты в группе ИЦН2 характеризовалась высокой надежностью, доказывая, что у беременных после коррекции ИЦН в процессе динамического наблюдения при значениях pH вагинальной жидкости более 4,5 с чувствительностью 100% и специфичностью 83,3% можно прогнозировать нарушения вагинальной микробиоты, соответствующие умеренному или выраженному дисбиозу ($AUC=0,979$; 95% CI 0,685–0,970; $p=0,0001$) (рис. 2).



Таблица 3

Уровни pH вагинальной жидкости через 2 недели после коррекции ИЦН в зависимости от способа коррекции

Table 3

Vaginal discharge pH levels 2 weeks after correction of cervical incompetence depending on the method of correction

	Акушерский пессарий (n=33)	Хирургический шов (n=16)	Микронизированный прогестерон вагинально (n=10)
Значение pH	5,0 (4,5; 5,0)	5,0 (4,5; 5,2)	5,0 (4,8; 5,0)
Значимость различий	P=0,963; H=2,87		

В группе ИЦН2 наблюдалось значимое увеличение лейкоцитов в поле зрения при микроскопии вагинального отделяемого до 10 (5; 20) ($p_{\text{ицн1/ицн2}}=0,0002$; $W=3,66$), при этом отсутствовала корреляция между значением pH и уровнем лейкоцитов ($r_s=0,139$; 95% CI $-0,227$ – $0,47$; $p=0,448$), уровнем pH и уровнем лактобацилл ($r_s=-0,486$; 95% CI $-0,841$ – $0,16$; $p=0,124$).

Уровень pH вагинальной жидкости у родильниц при ВУИ у их новорожденных

У родильниц в группе ВУИ на 4–5-е сутки после родов уровень pH вагинальной жидкости составил 5,8 (5,5; 6,0), что было значимо выше, чем у беременных в первом триместре, как с УГИ ($p<0,0001$; $Z=7,117$), так и при отсутствии УГИ ($p<0,0001$; $Z=5,291$), а также в группе ГП1 ($p<0,0001$; $Z=-9,022$) и группе ИЦН1 ($p<0,0001$; $Z=-7,966$).

У 11 из 70 (15,7%) родильниц при обследовании методом «Фемофлор-16» выявлен абсолютный или условный нормоценоз, а уровень pH у них составил 5,5 (5,5; 6,0). У значимого большинства родильниц диагностирован анаэробный дисбиоз – у 44 (62,9%) пациенток, при этом pH вагинальной жидкости не различался с пациентками с нормоценозом 5,5 (5,5; 6,0) ($p=0,922$). Аэробный дисбиоз выявлен у 8 (11,4%) родильниц, смешанный дисбиоз – у 7 (10,0%) пациенток, при этом уровни

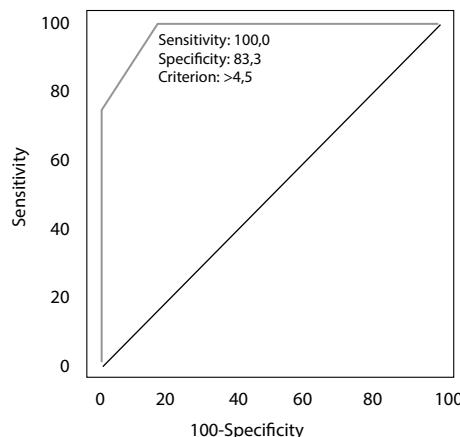


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования нарушений вагинального микробиоценоза на основании уровня pH вагинальной жидкости у беременных с ИЦН после коррекции

Fig. 2. ROC-curve for predicting vaginal microbiocenosis disorders based on the pH level of vaginal discharge in pregnant women with cervical incompetence after correction

pH соответственно составили 5,5 (4,9; 6,0) и 6,5 (5,6; 6,5) и не различались с pH у родильниц с нормоценозом ($p=0,922$ и $p=0,252$) и анаэробным дисбиозом ($p=0,513$ и $p=0,096$). У этой категории пациентов отсутствовала корреляционная связь уровня pH и количества *Lactobacillus* spp. в вагинальном биотопе ($r_s=-0,157$; 95% CI $-0,378$ – $0,081$; $p=0,194$).

В группе ВУИ у 10 из 70 родильниц роды закончились преждевременно на сроке 33,5 (31; 35) недели. Уровень pH у родильниц группы ВУИ с преждевременными родами составил 6,0 (5,5; 6,0), но значимо не различался с pH у родильниц со срочными родами ($p=0,438$; $Z=0,776$). У 9 из 10 пациенток, родивших преждевременно, диагностирован выраженный анаэробный дисбиоз и у 1 – абсолютный нормоценоз. При этом отсутствовала корреляция между уровнем pH и количеством лактобацилл во влагалищном биотопе ($r_s=-0,064$; 95% CI $-0,667$ – $0,589$; $p=0,861$).

Уровень pH вагинальной жидкости у гинекологических пациентов

Возраст пациентов группы Г составил 44 (36; 56) года, 8 из 20 (40,0%) пациентов были в менопаузе. Причинами обращений женщин на прием врача – акушера-гинеколога явились: профилактический осмотр – 3 (15,0%), пролапс гениталий – 4 (20,0%), миома матки – 4 (20,0%), киста яичника – 6 (30,0%), предоперационная подготовка – 1 (5,0%), склероатрофический лихен – 1 (5,0%) и полип эндометрия – 1 (5,0%). У пациентов группы Г не было клинико-лабораторных данных за инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта, а количество лейкоцитов в поле зрения при микроскопии вагинального отделяемого было 5,0 (3,5; 9,5). Уровень pH вагинальной жидкости составил 4,5 (4,2; 5,3), что не различалось с женщинами в первом триместре беременности без УГИ ($p=0,565$; $Z=0,575$), но было значимо ниже, чем у пациентов группы УГИ1 ($p=0,036$; $Z=2,096$) и группы ВУИ ($p<0,0001$; $Z=5,030$). Не наблюдалось корреляции между уровнем pH и количеством лейкоцитов в поле зрения ($r_s=0,223$; 95% CI $-0,244$ – $0,606$; $p=0,345$).

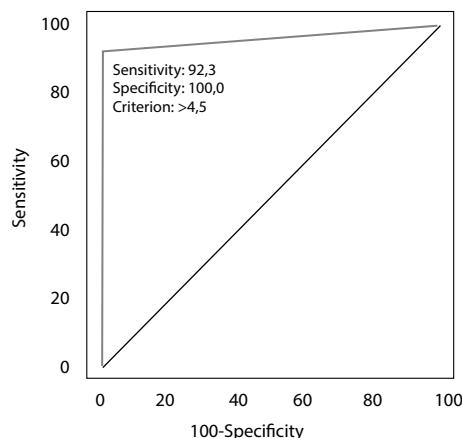


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования нарушений вагинальной микробиоты у гинекологических пациентов на основании уровня pH вагинальной жидкости
Fig. 3. ROC-curve for predicting vaginal microbiota disturbances in gynecological patients based on vaginal discharge pH

При значении рН вагинальной жидкости более 4,5 у гинекологических пациенток без жалоб на патологические выделения и при отсутствии воспалительной реакции по данным микроскопии с чувствительностью 92,3% и специфичностью 100% можно было прогнозировать нарушения вагинальной микробиоты (кокковая микробиота) (AUC=0,962; 95% CI 0,768–0,9; p=0,0001). На рис. 3 представлена модель прогнозирования нарушений вагинальной микробиоты на основании рН-метрии вагинальной жидкости, которую можно охарактеризовать как отличную.

■ ВЫВОДЫ

1. рН-метрия вагинальной жидкости является доступным и быстрым методом диагностики генитальных инфекций. Данный метод можно рассматривать как скрининг для беременных в плане диагностики урогенитальных инфекций, а также на его основе может быть построен прогноз дисбиоза влагалища у беременных после проведенного курса антибактериальной терапии, после коррекции истмико-цервикальной недостаточности, у гинекологических пациентов.
2. У беременных с урогенитальными инфекциями, независимо от этиологии, наблюдаются более высокие уровни рН вагинальной жидкости, по сравнению с беременными без урогенитальных инфекций ($p<0,0001$). Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем рН вагинальной жидкости и уровнем лактобацилл в вагинальном биоценозе ($p=0,01$). Самый высокий уровень рН вагинальной жидкости наблюдается при аэробном и смешанном дисбиозе влагалища, он значимо превышает рН при нормоценозе и анаэробном дисбиозе ($p=0,012$ и $p=0,015$). рН-метрия у беременных в первом триместре позволяет не только заподозрить наличие инфекций урогенитального тракта, но и оценить доминирование лактобацилл, продуцирующих молочную кислоту, своевременно провести коррекцию вагинального дисбиоза.
3. У беременных с гестационным пиелонефритом после курса антибактериальной терапии цефалоспоринами, независимо от его длительности, происходит значимое увеличение рН вагинальной жидкости ($p<0,0001$) и количества лейкоцитов в вагинальном отделяемом ($p=0,03$), между которыми наблюдается корреляция умеренной силы ($p=0,02$). При уровне рН вагинальной жидкости 4,8 и более с чувствительностью 85,7% и специфичностью 77,8% можно прогнозировать нарушения вагинального биоценоза (AUC=0,825; 95% CI 0,558–0,963; $p=0,004$), своевременная коррекция которого позволит предупредить развитие инфекционно обусловленных осложнений беременности.
4. Развитие ИЧН у беременных во втором триместре сопровождается более высокими уровнями рН вагинальной жидкости, чем у беременных без урогенитальных инфекций ($p=0,0002$) и с гестационным пиелонефритом ($p<0,0001$). Корреляция уровня рН вагинальной жидкости у беременных с ИЧН до его коррекции с уровнем лейкоцитов при микроскопии вагинального отделяемого позволяет применять рН-метрию при необходимости экстренной коррекции ИЧН. Независимо от способа лечения ИЧН, наблюдается увеличение рН вагинальной жидкости ($p=0,03$). При уровне рН влагалищной жидкости более 4,5 с чувствительностью 100% и специфичностью 83,3% можно прогнозировать нарушения вагинального микробиоценоза (AUC=0,979; 95% CI 0,685–0,970; $p=0,0001$), коррекция которого позволит предупредить развитие преждевременных родов.

5. У родильниц с ВУИ у новорожденных на 4–5-е сутки после родов наблюдаются значимо более высокие уровни рН вагинальной жидкости, особенно при преждевременных родах, чем у беременных всех групп ($p<0,0001$), что может быть обусловлено, с одной стороны, наличием крови во влагалищных выделениях, а с другой – высокой частотой дисбиоза влагалища у родильниц с ВУИ новорожденных – 84,3%, а при преждевременных родах – 90,0%. Этот факт позволяет отнести родильниц с ВУИ у новорожденных в группу риска развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний у матерей и проведения мероприятий медицинской профилактики у них. Дальнейшего исследования требует зависимость уровня рН вагинальной жидкости родильниц от наличия ВУИ и суток послеродового периода, к которым происходит восстановление вагинальной микробиоты.
 6. Для гинекологических пациентов даже при отсутствии жалоб на патологические выделения из половых путей уровень рН вагинальной жидкости 4,5 и более с чувствительностью 92,3% и специфичностью 100% позволяет прогнозировать нарушения вагинальной микробиоты.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kira E. *Bacterial vaginosis*. Moscow: Meditsinskaya Izdatel'skaya Assotsiatsiya; 2012. (in Russian)
2. Budilovskaya O. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):34-43. doi: 10.17816/JOWD65434-43 (in Russian)
3. Sibirskaya Ye., Kurmangaleyeva A., Nikiforova P., et al. The role of pH-metry in the diagnosis and prevention of gynecological diseases: literature review and analysis of clinical cases. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2024;20(45):48-55. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-45-48-55 (in Russian)
4. Adamyan L., Sibirskaya Ye., Koltunov I., et al. Vulvovaginitis in girls during prepubertal and pubertal periods of development (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(3):49-54. doi: 10.17116/repro201824349 (in Russian)
5. Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(11):1321-1330. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a4690b
6. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(1):4680-4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
7. Akhmetova M., Florensov V., Leshchenko O., et al. Modern concepts of the vaginal biocenosis of adolescent girls and its changes. *Acta biomedica scientifica*. 2025;10(1):12-24. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.2 (in Russian)
8. Donders G.G., Grinčevičiūtė S., Ruban K., et al. Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020;97(2):115024. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115024
9. France M.T., Ma B., Gajer P., et al. VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166. doi: 10.1186/s40168-020-00934-6
10. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(35):11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112
11. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of nonpregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):10. doi: 10.1186/2049-2618-2-10
12. Walther-António M.R., Jeraldo P., Berg Miller M.E., et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLOS One*. 2014;9(6):98514. doi: 10.1371/journal.pone.0098514
13. Zakharenkova T., Kaplan Yu. The influence of urogenital tract microbiota on pregnancy outcome. *Obstetrics. Gynecology. Genetics*. 2019;16(2):5-15. (in Russian)
14. Zakharenkova T., Prikhodko A. Peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in case of realized intrauterine infection in the fetus. *Current issues in medicine*. 2023;24(1):115-117. (in Russian)
15. Radzinsky V., Zanko S., Zhuravlev A., et al. Vaginal discharge – an unsolved problem of the 21st century. Determination of pH as a method of choosing empirical therapy for vaginosis and vaginitis]. *StatusPraesens*. 2022;8. (in Russian)
16. Miao J., Willems H.M.E., Peters B.M. Exogenous reproductive hormones nor *Candida albicans* colonization alter the near neutral mouse vaginal pH. *Infection and Immunity*. 2021;89(2):00550-20. doi: 10.1128/IAI.00550-20
17. Kira E., Semenova K., Markaryan A. The role of pH-metry in the diagnosis of vaginal infections. *Gynecology*. 2014;16(2):9-13. doi: 10.26442/2079-5831_16.2.9-13 (in Russian)
18. Voroshilina E., Zornikov D., Plotko E. Normal state of vaginal microbiocenosis: assessment from subjective, expert and laboratory points of view. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017;2:42-46. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-06 (in Russian)



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эстетролсодержащий контрацептив как средство первого выбора для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.09.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Введение. Одной из основных проблем приверженности приему комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является нарушение паттерна кровотечений. Это часто приводит к полному отказу от продолжения приема гормональной контрацепции, особенно когда появляются нерегулярные кровянистые выделения или исчезают совсем.

Цель. Оценить эффективность комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон (Эстеретта[®]), по характеристике маточных кровотечений.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 20 женщин в возрасте 18–35 лет, которые принимали КОК Эстеретта[®] в течение 6 циклов. Оценивались регулярность, длительность и обильность кровотечений отмены, а также частота непредсказуемых кровотечений.

Результаты. Частота регулярных кровотечений отмены составила 100%. Доля женщин с обильными менструациями / кровотечениями отмены уменьшилась с 30 до 0% ($p<0,05$). У всех этих женщин объем менструальной кровопотери достиг физиологических параметров к концу 6-месячного курса приема КОК. Продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась ($p<0,05$). Межменструальные (непредсказуемые) кровянистые выделения у 5% (1 пациентка) объясняются наличием у данной женщины хронического гастрита, что существенным образом могло оказывать влияние на всасывание используемого КОК. Удовлетворительный контроль цикла наблюдался у 95% женщин. От продолжения использования Э4/ДРСП отказались две женщины. Одну из них не устроил паттерн кровотечений, преимущественно непривычное для нее уменьшение длительности кровотечения отмены. Одна пациентка сообщила о намерении прекратить использование метода ввиду последующего планирования беременности.

Заключение. КОК Эстеретта[®] обеспечивает высокую частоту регулярных кровотечений отмены и низкую частоту непредсказуемых кровотечений. Учитывая оптимальный профиль безопасности, данный препарат может быть рекомендован как средство первого выбора для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность.

Ключевые слова: комбинированная гормональная контрацепция, побочные эффекты, паттерн кровотечений, эстетрол, дроспиренон, Эстеретта

Gutikova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Estetrol-Containing Contraceptive as a First-Choice Contraceptive for Sexually Active Women Not Planning Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.09.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

Introduction. One of the main problems of adherence to COCs is a violation of the bleeding pattern. This often leads to a complete refusal to continue taking hormonal contraception, especially when irregular bleeding appears or disappears altogether.

Purpose. To evaluate the effectiveness of a combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone (Esteretta®) by the characteristics of uterine bleeding.

Materials and methods. The observational study included 20 women aged 18–35 years who took the COC Esteretta® for 6 cycles. The regularity, duration, and abundance of withdrawal bleeding, as well as the frequency of unpredictable bleeding, were assessed.

Results. The frequency of regular withdrawal bleeding was 100%. The proportion of women with heavy menstrual/withdrawal bleeding decreased from 30 to 0% ($p<0.05$). In all these women, the volume of menstrual blood loss reached physiological parameters by the end of the 6-month course of COC use. The duration of regular withdrawal bleeding significantly decreased ($p<0.05$). Intermenstrual (unpredictable) bloody discharge in 5% (1 patient) is explained by the presence of chronic gastritis in this woman, which could significantly affect the absorption of the COC used. Satisfactory cycle control was observed in 95% of women. Two women refused to continue using E4/DRSP. One of them was not satisfied with the bleeding pattern, mainly the unusual reduction in the duration of withdrawal bleeding. One patient reported her intention to stop using the method in view of subsequent pregnancy planning.

Conclusion. The COC Esteretta® ensures a high frequency of regular withdrawal bleeding and a low frequency of unpredictable bleeding. Given the optimal safety profile, this drug can be recommended as a first-choice contraceptive for sexually active women who do not plan to become pregnant.

Keywords: combined hormonal contraception, side effects, bleeding pattern, estetrol, drospirenone, Esteretta

■ ВВЕДЕНИЕ

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) представляют собой метод предохранения от беременности, основанный на блокировании овуляции под действием синтетических агонистов рецепторов прогестерона – прогестинос. Тем не менее при продолжительном использовании эти соединения вызывают нежелательные реакции, среди которых особую значимость имеют нарушения предсказуемости маточных кровотечений, что и обусловило введение в состав КОК эстрогенов [1]. Результатом использования эстрогенов для уменьшения побочных эффектов прогестинос стало некоторое увеличение риска тромботических осложнений [2]. В этой связи клинически значимые последствия формирования данного патологического процесса зависят по большей части от дозы и характеристик эстрогенного компонента, чем от вида прогестина [3]. Это легло в основу поиска оптимальных КОК на основе аналогов натуральных эстрогенов, не оказывающих такого существенного влияния на параметры гемостаза, как, например, традиционно использовавшийся до этого времени этинилэстрадиол (ЭЭ) [4].

При исследовании КОК, содержащего инновационный эстроген эстетрол (Э4) и дроспиренон (ДРСП) [5], получены весьма оптимистичные данные по результатам теста генерации тромбина с оценкой эндогенного тромбинового потенциала на основе чувствительности к активированному протеину С (АРС) [6]. Этот тест продемонстрировал повышение резистентности к АРС в 6-м цикле приема этого КОК на 30%, что оказалось значительно меньше по сравнению с реакцией на ЭЭ/левоноргестрел (ЛНГ) (105%) и ЭЭ/ДРСП (219%). Полученные результаты проведенного сравнения весьма существенны, потому что данный тест в настоящее время признан наиболее оптимальным анализом, свидетельствующим о риске тромбоза при применении КОК [7]. Еще одно сравнительное исследование является наглядным подтверждением предыдущего, где также показано, что комбинация Э4/ДРСП не оказывает влияния на генерацию тромбина по сравнению с ЭЭ-содержащими КОК [8]. В этой связи можно заключить, что Э4/ДРСП является максимально безопасным с точки зрения тромботического риска.

Большое значение для обеспечения надлежащего клинического эффекта имеет не только безопасность КОК, но и переносимость. Так, замена ЭЭ на эстрадиола валерат (ЭВ) привела к дестабилизации предсказуемости кровотечений, что скомпенсировано только частично изменением режима дозирования гормональных компонентов. Нарушение паттерна кровотечений является также одной из основных проблем приверженности приему КОК, когда появляются нерегулярные кровянистые выделения или исчезают совсем [9]. Следует отметить, что у женщин с обильными менструациями эффект редукции менструальнооподобной реакции используется как лечебный [10]. Однако здоровые женщины, как правило, негативно воспринимают уменьшение выделений или их совершенное отсутствие [11].

С точки зрения основ физиологии функцию пролиферации эндометрия эстрогены осуществляют через ядерный эстрогеновый рецептор типа а (ER α) [12], действующий как лиганд-активируемый транскрипционный фактор [13]. Прогестагены действуют на эндометрий через ядерный рецептор прогестерона типа А [14], транскрипционные сигналы которого отвечают за децидуализацию [15]. Прогестерон превращает Э2 в менее активный эстрон и ингибирует экспрессию ER α , проявляя антиэстрогенную активность. Функциональное взаимодействие гормональных

систем Э2 и ERa с одной стороны, прогестерон и рецепторы прогестерона (PR) с другой стороны уравновешивают физиологические процессы в эндометрии, подготавливая его к имплантации и, если она не произошла, – к отторжению [16]. Длительное действие извне введенных прогестагенов на эндометрий влечет за собой не только несвоевременную децидуализацию, но и нарушение пролиферативных эффектов эстрогенов. Изменения ангиогенеза и сосудистые реакции также вносят вклад в нарушение паттерна кровотечений на фоне использования прогестагенов [17]. Добавленные к прогестинам эстрогены вызывают стабилизацию эндометрия, уравновешивают эффекты прогестагенов и обеспечивают равномерную децидуализацию стромы, однако эти свойства эстрогенов зависят как от их дозы, так и от их качественных характеристик.

Такую способность хорошо контролировать пролиферацию эндометрия и стабилизировать его состояние при использовании экзогенного прогестина имеет Э4, который реализует дифференцированную активацию ядерного и мембранных путей ERa с агонистическим эффектом в отношении транскрипционных сигналов [18]. Поэтому в последнее время использование в клинической практике Э4 представляет у медицинского сообщества особый интерес, так как его фармакологические преимущества состоят в селективной модуляции ER, что позволяет осуществлять благоприятные или нейтральные эффекты на функции печени, гемостаз, сосуды и головной мозг [6, 19]. Таким образом, представляется важным оценить целесообразность использования Е4/ДРСП для контрацепции у сексуально активных женщин, не планирующих беременность.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон (Эстеретта®), по характеристике маточных кровотечений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 20 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в Профессиональный консультативный центр г. Гродно с целью подбора метода контрацепции. В исследование включались женщины от 18 до 35 лет, живущие половой жизнью и нуждающиеся в предохранении от нежелательной беременности, состояние общего и репродуктивного здоровья которых соответствовало I-II категории приемлемости метода КОК. Критерии невключения: пациентки, планирующие или не исключающие возможность планирования зачатия на ближайшие 6 месяцев; пациентки в периоде менопаузального перехода; III-IV категории приемлемости метода КОК; женщины, нуждающиеся в проведении диагностических и/или лечебных вмешательств, способных оказать влияние на результаты исследования; отказавшиеся участвовать в исследовании.

Женщины, соответствовавшие критериям включения, с 1-го дня менструально-го цикла начинали принимать КОК, содержащий 3 мг ДРСП и 15 мг Э4 (Эстеретта®), в режиме 24+4, т. е. 24 таблетки с активными веществами и 4 таблетки плацебо в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. В период наблюдения пациентки приходили на визит 2 раза – по истечении 3 и 6 месяцев приема препарата. Во время посещений врача женщинам проводили опрос и клинический осмотр с измерением



основных параметров жизнедеятельности и лабораторно-инструментальными исследованиями при необходимости. Кроме того, оценивали клинические характеристики менструального цикла и предсказуемость кровотечений во время приема КОК за период 3 месяца до включения в исследование и дважды за периоды, равные 3 циклам приема препарата. Предметом оценки явились следующие параметры: регулярность менструаций до включения в исследование и наличие, длительность, обильность кровотечений отмены во время использования КОК; число дней непредсказуемых кровотечений и частота тяжелых эпизодов кровотечений (тяжелый эпизод – обильное кровотечение или кровотечение любой интенсивности, продолжающееся 14 дней или более). В завершение исследования проводили опрос об удовлетворенности применением КОК Эстеретта® и желании продолжать прием.

Для составления и первичной обработки базы данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel. Дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами, по исследуемым показателям подсчитаны параметры распределения, средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и доверительные интервалы (CI). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения различий исследуемых параметров использовали парный t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (F-критерий Фишера). Для выявления корреляционных зависимостей применяли критерий Пирсона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 20 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст – $25,4 \pm 4,9$ года). Масса тела в среднем составила $64,6 \pm 7,1$ кг, рост – $169,2 \pm 6,8$ см, индекс массы тела – $22,8 \pm 3,4$ кг/м². Дефицит массы тела наблюдался у одной пациентки, ожирение I степени у 2 женщин, остальные пациентки имели нормальную массу тела.

Средний возраст менархе составил $12,4 \pm 1,4$ года. Раннее менархе (до 11 лет) наблюдалось у одной женщины, позднее (после 14 лет) – у двух участниц. Менструации у всех женщин были регулярными. Длительность менструального цикла у обследованных участниц составила $29,1 \pm 2,3$ дня. Анализ репродуктивной истории пациенток показал, что беременности имели место у 15 (75%), роды – у 9 (45%), аборты – у 4 (20%) женщин.

У 5 (25%) пациенток отмечались нарушения здоровья, такие как гастрит, артериальная гипотензия, цистит, аутоиммунный тиреоидит, дискинезия желчевыводящих путей.

Эффективность контроля цикла оценивалась по наличию регулярных кровотечений отмены, отвечающих параметрам нормальной или уменьшенной длительности и кровопотери, и отсутствию непредсказуемых кровянистых выделений между кровотечениями отмены. По данному критерию удовлетворительный контроль цикла отмечен у 20 (100%) женщин на 6-м цикле приема Э4/ДРСП. То есть по результатам проведенного исследования частота предсказуемых вагинальных кровотечений составила 100%. При этом пациентки с исходно обильными менструациями сообщали о редукции кровопотери во время запланированных кровотечений. Это отразилось

в характеристиках использования гигиенических средств в дни менструаций / кровотечений отмены. В частности, из 6 пациенток с обильными менструациями после 3 циклов приема препарата 4 отметили, что более не нуждаются в смене гигиенических средств ночью, а после 6 циклов их число достигло 6 (30%); необходимость частой смены гигиенического средства исчезла у 3 (15%) женщин после 3 циклов приема, у 6 (30%) – после 6 циклов ($p<0,05$). В результате у всех женщин объем менструальной кровопотери достиг физиологических параметров к концу 6-месячного курса приема КОК.

Следует также отметить, что по результатам дисперсионного анализа продолжительность регулярных кровотечений отмены достоверно снижалась в процессе применения КОК Эстеретта® ($F=323,1$; F -крит=2,997; $p=0,0001$). Кроме того, у одной женщины исходно отмечались менструации продолжительностью более 8 дней, а после 6 циклов приема КОК продолжительность сократилась до 5 дней.

От продолжения использования Э4/ДРСП отказались две женщины. Одну из них не устроил паттерн кровотечений, преимущественно непривычное для нее уменьшение длительности кровотечения отмены. Еще одна пациентка сообщила о намерении прекратить использование метода ввиду последующего планирования беременности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что именно предсказуемый профиль кровотечений является важным фактором выбора, приемлемости и приверженности приему КОК, поэтому обнаружение эстрогена, уравновешивающего эффекты прогестина на эндометрий и при этом обладающего хорошим профилем безопасности, является очень ценным для клинической гинекологической практики [20]. И этим эстрогеном является Э4, который в дозе 15 мг входит в состав комбинации с 3 мг ДРСП в КОК Эстеретта®.

Хороший контроль кровянистых выделений при использовании Э4/ДРСП подтвержден результатами клинических исследований. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что профиль экспрессии генов и морфологические изменения при совместном действии Э2 и Э4 сходны с паттерном действия одного Э2 [21]. Это значит, что антагонистическая активность Э4 в матке отсутствует. По сравнению с Э2, Э4 обладает значительно более высокой биодоступностью, на которую не влияет ни инициируемая прогестагенами активность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, ни метаболизирующие эстрогены ферменты цитохромной системы CYP450. Именно это дает возможность сохранить эффекты Э4 в отношении стабильности эндометрия, сходные или даже превышающие такие же у Э2. В постменопаузе прием от 2,5 до 15 мг Э4 в течение 12 недель сопровождался увеличением толщины эндометрия в прямой зависимости от дозы. При этом гиперплазия эндометрия не регистрировалась и толщина эндометрия возвращалась к исходным значениям после применения прогестагена в течение 14 дней [22].

В нашем наблюдательном исследовании частота предсказуемых вагинальных кровотечений на фоне использования Э4/ДРСП (Эстеретта®) составила 95%, поэтому паттерн кровотечений можно считать достаточно благоприятным. Клинические исследования III фазы также показали высокую, до 94%, частоту предсказуемых кровотечений [23, 24]. Так, в исследовании, включавшем 1553 женщин из

Европы и России в возрасте от 18 до 50 лет, скорректированный индекс Перля составил 0,47 у женщин в возрасте от 18 до 35 лет и 0,41 во всей исследуемой группе. Менструации наступали в срок у 91,9–94% женщин и оставались стабильными на протяжении всего срока исследования со средней продолжительностью от 4 до 5 дней. Незапланированные кровотечения и/или эпизоды кровянистых выделений после 1-го цикла наблюдались у 19,2% женщин и снижались до 12,8% в 11-м цикле. У 71,8% женщин кровянистые выделения являлись скучными, у 22,7% – обильными, и у 5,4% скучные кровянистые выделения сочетались с обильными [24]. В целом КОК, содержащий 15 мг Е4/3 мг ДРСП, признан эффективным методом контрацепции для предотвращения нежелательной беременности с удовлетворительным контролем характера кровотечений.

Непредсказуемые кровотечения/кровомазание, по данным некоторых авторов, встречались в 10–12% случаев и соответствовали профилю кровотечений, появляющихся при использовании ЭЭ/ДРСП [25]. По результатам проведенного нами исследования частота непредсказуемых вагинальных кровотечений составила 5%. На наш взгляд, с позиций клинической практики более важным представляется не фактор наличия непредсказуемых выделений как таковых (предмет интереса докторационных исследований), а жалобы на них у пациенток (предмет интереса наблюдательных исследований).

Следует также отметить, что непредсказуемые кровотечения могут быть результатом несоблюдения режима приема КОК, взаимодействия его с другими препаратами. По данным ряда авторов, курение и высокий индекс массы тела также увеличивают вероятность нерегулярных кровотечений [26]. Участницы нашего исследования не сообщали о несоблюдении режима приема таблеток, не применяли какие-либо лекарственные препараты, потенциально влияющие на характеристики кровотечений, острых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у них не отмечалось. Это также может объяснить хорошие показатели паттерна кровотечений. Межменструальные кровянистые выделения у 5% (это 1 пациентка) можно объяснить наличием у данной женщины хронического гастрита, что существенным образом могло оказывать влияние на всасывание используемого КОК.

По данным ряда авторов, непредсказуемые кровянистые выделения также часто наблюдаются на старте приема гормональных контрацептивов и относятся к довольно частым побочным эффектам первых месяцев приема КОК [27]. Со временем этот эффект самостоятельно редуцируется, наблюдаясь к 3-му месяцу примерно у 10% женщин. Кроме того, паттерн кровотечений/кровомазания зависит от вида и типа контрацептивного средства [28]. По данным авторов, высокая биодоступность Э4 и 4-дневный безгормональный интервал в КОК Эстерьетта® позволяют добиться лучшего паттерна кровотечений, чем, например, это наблюдается при использовании Э2В в сочетании с ДНГ в динамическом режиме дозирования [23].

В нашем исследовании случаев отсутствия кровотечений отмены при использовании КОК Эстерьетта® не зафиксировано. У всех женщин паттерн кровотечений в течение всего периода наблюдения характеризовался регулярными менструально-подобными реакциями.

По результатам аналогичных исследований Э2/Э2В-КОК регулярные кровотечения отмены наблюдались значительно реже – приблизительно у 80% женщин [23].

Отсутствие регулярных кровотечений отмены в большой степени зависит от режима применения контрацептива [28]: пролонгированный прием или сокращение безгормонального интервала до 2 дней с большей вероятностью может привести к аменорее, чем использование режимов 21+7 или 24+4 [27].

Таким образом, доказанный в многочисленных проведенных исследованиях низкий риск нежелательных последствий приема Э4/ДРСП дает возможность позиционировать препарат в качестве оптимального для врачей и пациенток, нивелируя лишнее беспокойство о возможных осложнениях, что имеет большое значение в формировании приверженности методу.

■ ВЫВОДЫ

1. Оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон, – это новое эффективное решение в области контрацепции для многих женщин. Естественный для женского организма эстетрол минимизирует возможность проявления таких побочных эффектов, как межменструальные кровотечения и тромбоэмболия.
2. Паттерн кровотечений при использовании КОК Эстеретта® характеризуется высокой частотой регулярных кровотечений отмены и низкой частотой непредсказуемых кровотечений.
3. Учитывая оптимальный профиль безопасности, противозачаточный препарат Эстеретта® с минимальным числом побочных реакций и хорошим контрацептивным эффектом можно признать средством первого выбора для назначения сексуально активным женщинам, не планирующим беременность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allen R.H. *Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling and use*. Waltham (MA): UpToDate, 2023.
2. Skeith L., Le Gal G., Rodger M.A. Oral contraceptives and hormone replacement therapy: How strong a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Res*. 2021;202:134–8. doi: 10.1016/j.thromres.2021.03.012
3. Bastianelli C., Farris M., Bruni V., et al. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(10):1103–23. doi: 10.1080/17512433.2020.1821649
4. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hämostaseologie*. 2019;39(1):42–8. doi: 10.1055/s-0039-1677806
5. Douxfils J., Klipping C., Duijkers I., et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drosiprenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396–402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015
6. Gérard C., Foidart J.M. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77–92. doi: 10.1007/s40268-023-00419-5
7. Morimont L., Haguet H., Dogné J.M., et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187
8. Morimont L., Jost M., Gaspard U., et al. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drosiprenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135–43. doi: 10.1210/clinmed/dgac511
9. Polis C.B., Hussain R., Berry A. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes. *Reprod Health*. 2018;15(1):114. doi: 10.1186/s12978-018-0561-0
10. Mawet M., Nollevaux F., Nizet D., et al. Impact of a new levonorgestrel intrauterine system, Levosert®, on heavy menstrual bleeding: results of a one-year randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(3):169–79. doi: 10.3109/13625187.2014.894184
11. Rowe P., Farley T., Pergoudov A., et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-mediated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCU380A. *Contraception*. 2016;93(6):498–506. doi: 10.1016/j.contraception.2016.02.024
12. Kuan K.K.W., Saunders P.T.K. Female Reproductive Systems: Hormone Dependence and Receptor Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1390:21–a. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_2
13. Burris T.P., de Vera I.M.S., Cote I., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIII: Nuclear Receptor Superfamily-Update 2023. *Pharmacol Rev*. 2023;75(6):1233–318. doi: 10.1124/pharmacrev.121.000436
14. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., et al. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149–79. doi: 10.1152/physrev.00031.2019
15. Hirota Y. Progesterone governs endometrial proliferation-differentiation switching and blastocyst implantation. *Endocr J*. 2019;66(3):199–206. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0431

16. Patel B., Elguero S., Thakore S., et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155–73. doi: 10.1093/humupd/dmu056
17. Dinh A., Sripraser I., Williams A.R., et al. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception*. 2015;91(5):360–7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.01.008
18. Klipping C., Duijkers I., Mawet M., et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213–21. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001
19. Gérard C., Arnal J.F., Jost M., et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121–37. doi: 10.1080/17512433.2022.2054413
20. Stanczyk F.Z., Winer S.A., Foidart J.M., et al. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception*. 2024;130:110310. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110310
21. Abot A., Fontaine C., Buscato M., et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328–46. doi: 10.1525/emmm.201404112
22. Gaspard U., Taziaux M., Mawet M., et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause*. 2020;27(8):848–57. doi: 10.1097/GME.0000000000001561
23. Archer D.F., Mansour D., Foidart J.M. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. doi: 10.3390/jcm11154634
24. Kaunitz A.M., Achilles S.L., Zatik J., et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception*. 2022;116:29–36. doi: 10.1016/j.contraception.2022.07.010
25. Foidart J.M., Gemzell-Danielsson K., Kubba A., et al. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(4):100266. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100266
26. Seif M.W., Diamond K., Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516–27. doi: 10.1016/j.bpobgy.2014.10.010
27. Villavicencio J., Allen R.H. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43–52.
28. Hoffman B.L., Schorge J.O., Bradshaw K.D., et al. *Williams Gynecology*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2016.



Грудницкая Е.Н.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Современный подход к гормональной терапии обильных маточных кровотечений

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.09.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: grudnickaja@mail.ru

Резюме

В данной публикации рассматриваются статистические сведения о распространенности и воздействии обильных маточных кровотечений на женское здоровье. Представлены современные системы классификации расстройств менструального цикла и наиболее эффективные способы терапии. Обобщены результаты многолетних международных исследований использования комбинированного орального контрацептива (КОК), включающего хлормадинона ацетат (ХМА), в терапии меноррагий. В настоящее время собрано значительное количество данных о влиянии составляющих КОК с ХМА на женский организм, что дает возможность персонализировать назначение данных лекарственных средств пациенткам, нуждающимся в контрацепции и страдающим различными гинекологическими заболеваниями.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, обильные маточные кровотечения, полименорея, дисменорея, хлормадинона ацетат

Grudnitskaya E.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

A Modern Approach to Hormone Therapy of Heavy Uterine Bleeding

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.09.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: grudnickaja@mail.ru

Abstract

This publication reviews statistical information on the prevalence and impact of heavy uterine bleeding (OMC) on women's health. Modern systems of classification of menstrual cycle disorders and the most effective methods of therapy are presented. The results of long-term international studies on the use of a combined oral contraceptive

(COCs), including chlormadinone acetate (CMA), in the treatment of menorrhagia are summarized. Currently, a significant amount of data has been collected on the effect of the components of COCs with CMA on the female body, which makes it possible to personalize the appointment of these medicines to patients in need of contraception and suffering from various gynecological diseases.

Keywords: abnormal uterine bleeding, heavy uterine bleeding, polymenorrhea, dysmenorrhea, chlormadinone acetate

■ ВВЕДЕНИЕ

Различные нарушения менструального цикла у женщин детородного возраста объединяет комплексный медицинский термин «аномальное маточное кровотечение» (АМК). Эти нарушения затрагивают ключевые параметры менструации: частоту, регулярность, продолжительность и обильность кровотечения, при этом исключая беременность как причину. Важно понимать, что АМК – это не конкретное заболевание, а скорее собирательный термин, охватывающий широкий спектр отклонений от нормы. К ним относятся обильные маточные кровотечения (ОМК), когда количество выделяемой крови значительно превышает норму, а также нерегулярные кровотечения, которые происходят с непредсказуемой периодичностью – межменструальные кровотечения (ММК). Кроме того, в понятие АМК входят изменения длительности менструального цикла – циклы, короче 24 или длиннее 38 дней [1]. Статистические данные свидетельствуют о высокой распространенности АМК. По оценкам Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE), до одной трети женщин репродуктивного возраста сталкиваются с подобными нарушениями в течение жизни [2]. Это создает значительную нагрузку не только на самих женщин, испытывающих физический и психологический дискомфорт, но и на их семьи, которые вынуждены нести дополнительные расходы на лечение и уход. Кроме того, АМК представляет собой существенную проблему для системы здравоохранения в целом, требуя значительных ресурсов для оказания медицинской помощи.

Для повышения точности диагностики и унификации подходов к лечению проводилась и продолжает проводиться работа по систематизации и уточнению терминологии АМК. Первый пересмотр классификации был осуществлен в 2007 г., за ним последовали обновления от Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) в 2011 г. и 2018 г. [1]. Эти обновления отражают эволюцию понимания этиологии и патогенеза АМК, а также стремление к более точной и всеобъемлющей классификации различных типов нарушений. Имеются данные, указывающие на то, что по меньшей мере каждая третья женщина сталкивается с АМК в течение репродуктивного возраста, а, по оценкам экспертов, менструирует около половины населения планеты. Тем не менее реальная картина распространенности АМК может быть еще более тревожной [3, 4]. С нарушением менструального здоровья связаны многие аспекты жизни женщины. Глобально АМК приводит к ухудшению физического, психического, социального, эмоционального и финансового благополучия. Недавние исследования, основанные на анкетировании женщин, показывают, что ОМК могут быть диагностированы более чем у 50% женщин репродуктивного возраста [5, 6].

Это существенно увеличивает предполагаемый процент женщин, страдающих АМК, и говорит о том, что прежние оценки, указывающие на одну треть, вероятно, заметно занижены.

Таким образом, можно сделать вывод, что и АМК в целом, и ОМК в частности являются масштабными проблемами здравоохранения с потенциально далеко идущими последствиями. ОМК влияет на физическое, эмоциональное, социальное или материальное качество жизни женщины. У большинства женщин тяжелое менструальное кровотечение может вызвать железодефицитную анемию, которая является одной из основных причин низкого качества жизни. Необходимы дальнейшее совершенствование методов диагностики, повышение осведомленности как среди женщин, так и среди медицинских работников для более раннего выявления и эффективного лечения этого распространенного нарушения менструального цикла. Современный подход к решению проблемы ОМК может помочь снизить значительную нагрузку на женщин, их семьи и общество в целом, предлагая индивидуальный подбор качественного лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать данные литературы о современном состоянии проблемы обильных менструаций, а также об эффективности применения комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего хлормадинона ацетат (ХМА) и этинилэстрадиол, при обильных менструальных кровотечениях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы осуществлялся с использованием данных PubMed, Google Scholar, Medline с глубиной поиска 15 лет. Для поиска вводились специфические слова и словосочетания: «аномальные маточные кровотечения», «обильные маточные кровотечения», «полименорея», «хлормадинона ацетат», «Белара». Всего было обнаружено 95 источников, из которых в обзор включены 36 публикаций. Все найденные статьи были тщательно оценены, полученные данные проанализированы. Первичной конечной точкой анализа данных литературы была оценка современного состояния проблемы ОМК. Вторичной конечной точкой – эффективность гормональной терапии при ОМК.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современный взгляд на проблему обильных маточных кровотечений

Обильное маточное кровотечение (код по МКБ-10 N92) – это чрезмерная менструальная кровопотеря, которая оказывает влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины [2]. От полового созревания до менопаузы ОМК является распространенной жалобой среди женщин [7].

Функционирование сложной репродуктивной системы во многом определяется событиями пубертатного периода. Одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на репродуктивное здоровье в этот критический период развития, являются ОМК. Их распространенность среди подростков настолько высока, что более половины всех обращений молодых девушек к гинекологу связаны именно с этой проблемой [8]. Статистика неумолимо указывает на то, что ОМК чаще

всего возникают в первые три года после менархе, становясь серьезным препятствием на пути к полноценному репродуктивному будущему. Понимание причин возникновения ОМК у подростков требует глубокого погружения в физиологию. В основе патогенеза лежит, как правило, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы – сложного нейроэндокринного комплекса, ответственного за регуляцию гормонального фона и репродуктивной функции. В пубертатном периоде эта система находится в стадии активного формирования [9]. Незрелость гипофизотропных структур гипоталамуса проявляется в нестабильной выработке гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) – ключевых регуляторов секреции гонадотропинов гипофизом. Нарушение циркадного ритма выделения ГнРГ приводит к нерегулярному, нециклическому образованию и высвобождению гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые в свою очередь регулируют рост и созревание фолликулов в яичниках. Ановуляторные ОМК, наиболее распространенный тип ОМК у подростков, связаны с двумя основными патологическими процессами: персистенцией и атрезией фолликулов. Персистенция фолликулов означает, что один или несколько фолликулов, достигнув определенной степени зрелости, не овулируют (не происходит высвобождения яйцеклетки), а продолжают существовать, выделяя повышенные количества эстрогенов. Этот избыток эстрогенов стимулирует чрезмерную пролиферацию (разрастание) эндометрия – слизистой оболочки матки. Эта фаза характеризуется временной аменореей (отсутствием менструаций), которая может длиться от 6 до 8 недель. Постепенно уровень эстрогенов снижается, что приводит к отторжению гиперплазированного эндометрия и к возникновению пролонгированного, зачастую обильного кровотечения. При атрезии фолликулов ситуация несколько иная. В яичниках одновременно созревает множество фолликулов, но ни один из них не достигает полной зрелости и подвергается обратному развитию (атрезии). Это также нарушает нормальный менструальный цикл и приводит к развитию ановуляторных ОМК. Важно понимать, что как персистенция, так и атрезия фолликулов являются следствием первичных нарушений в работе гипоталамо-гипофизарной системы, вызванных ее незрелостью в пубертатном возрасте [9]. В итоге ОМК в пубертатном периоде – это не просто «сильное кровотечение», а симптом глубоких гормональных нарушений, которые могут иметь долгосрочные последствия для репродуктивного здоровья. Женщины, пережившие ОМК в подростковом возрасте, имеют повышенный риск развития гормонально-зависимых заболеваний, нарушений менструального цикла и проблем с зачатием в будущем. Поэтому своевременная диагностика и лечение ОМК у подростков являются крайне важными для предотвращения серьезных осложнений и обеспечения здоровья женщины на протяжении всей ее жизни. Необходимо помнить, что каждый случай ОМК индивидуален и требует тщательного обследования для установления причины и назначения адекватной терапии.

У женщин детородного возраста ОМК является распространенной патологией, частота которой существенно варьирует в зависимости от географического региона и этнической принадлежности. Статистические данные указывают на колебания от 10 до 40% случаев среди женщин репродуктивного периода жизни [10–12]. Причины ОМК могут быть весьма разнообразны, разделяясь на органические (связанные с анатомическими изменениями в органах репродуктивной системы)

и функциональные (обусловленные гормональными нарушениями или другими неструктурными факторами).

Для систематизации и классификации причин АМК в 2011 г. была разработана, а в 2018 г. пересмотрена Международной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO) классификационная система PALM-COEIN [1]. Эта система делит причины АМК на девять основных категорий, объединенных в удобную мнемоническую аббревиатуру. АМК-Р – полипы эндометрия, их наличие легко обнаруживается при помощи визуализирующих методов исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). АМК-А – аденомиоз, который также выявляется с помощью визуализирующих методов. АМК-Л – лейомиомы, как правило, легко обнаруживаются с помощью УЗИ, КТ или МРТ. АМК-М – гиперплазия и рак эндометрия, диагностика которых требует гистологического исследования образцов ткани эндометрия, полученных при биопсии или выскабливании. АМК-С – коагулопатия, которая не визуализируется при помощи обычных методов исследования и требует специальных коагулологических анализов; нарушения свертываемости крови могут приводить к длительным и обильным кровотечениям. АМК-О – овуляторная дисфункция, которая является одной из наиболее распространенных причин, составляя, по некоторым данным, до 76% случаев ОМК. АМК-Е – эндометриальные нарушения, которые охватывают широкий спектр патологических процессов, затрагивающих эндометрий. Механизмы этих нарушений могут быть различными и часто остаются не до конца выясненными. Сюда входят проблемы с рецепцией гормонов, ангиогенезом, измененным синтезом простагландинов, ускоренным лизисом сгустков крови из-за избыточной продукции активатора плазминогена и другими нарушениями. Диагностика причин АМК, связанных с дисфункцией эндометрия, представляет значительные трудности. Часто требуется комплексное обследование, включающее гормональные анализы, гистологическое исследование и другие методы. АМК-И – ятrogenные причины – в этой категории учитываются побочные эффекты лекарственных средств или медицинских манипуляций. АМК-Н – не классифицированные иным образом причины; эта категория постоянно пересматривается, так как по мере развития науки и технологий появляется возможность уточнять причины ранее не классифицированных кровотечений [1].

Менструальное кровотечение (как нормальное, так и аномальное) на сегодняшний день рассматривается с позиции воспалительных процессов в эндометрии. Традиционно начало менструации связывают с резким падением концентрации эстрогенов и прогестерона, обусловленным регрессом желтого тела. Считается, что снижение уровня прогестерона в предменструальный период является ключевым фактором, инициирующим процессы разрушения и отторжения эндометрия на фоне гипоксии и воспаления с последующим восстановлением его функционального слоя [13]. Падение уровня прогестерона перед менструацией приводит к усилению выработки провоспалительных цитокинов, которые регулируют привлечение лейкоцитов в эндометрий в этот период. Приблизительно 40% всех клеток стромы эндометрия в предменструальный период составляют лейкоциты [14, 15]. К другим типам клеток, играющих важную роль в индукции менструального кровотечения, относятся макрофаги, тучные клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и регуляторные Т-лимфоциты. Убедительно показано, что тучные клетки эндометрия,

высокоспециализированные иммунные клетки, функционирующие как автономные железы, играют ключевую роль в воспалительных реакциях, возникающих в ткани эндометрия. Активация (дегрануляция) тучных клеток сопровождается высвобождением протеаз, что приводит к повреждению базальной мембранны сосудов, повышению их проницаемости, активации факторов роста, протеолитических ферментов и матриксных металлопротеиназ. Совместное действие этих факторов запускает деградацию внеклеточного матрикса. Считается, что четкое взаимодействие иммунных клеток и их медиаторов играет определяющую роль в процессах восстановления эндометрия [14–16]. Напротив, нарушение координации этих механизмов может приводить к нарушениям рецептивности и другим функциональным изменениям эндометрия, что является патогенетической основой для возникновения ОМК. В большинстве случаев ОМК могут сопутствовать первичной дисменорее, которая развивается из-за нарушения координации сократительной активности миометрия, недостаточного кровоснабжения и повышенного уровня провоспалительных веществ. ОМК рассматриваются как один из ключевых факторов, повышающих вероятность развития первичной дисменореи [17, 18]. Ранее считалось, что у женщин с ОМК и дисменореей, испытывающих изменение настроения и поведения, а также снижение когнитивных функций и концентрации, эти симптомы связаны с дефицитом железа. Однако современные исследования все чаще указывают на то, что воспалительные реакции играют важную роль в патогенезе этих состояний.

Эффективность методов лечения обильных маточных кровотечений

Терапевтический подход к лечению ОМК охватывает широкий спектр медикаментозных средств, как негормональных, так и гормональных, направленных на прекращение кровотечений и нормализацию менструального цикла.

Негормональная терапия включает применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), эффективность которых оценивается как умеренная. Исследования показывают, что НПВС могут снизить кровопотерю в среднем на 25–58%. Механизм их действия заключается в подавлении циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза простациклина, вещества, препятствующего агрегации тромбоцитов [19]. Таким образом, НПВС скорее облегчают симптомы и купируют проявления дисменореи, чем устраниют причину ОМК. Из-за их ограниченной эффективности рекомендуется комбинировать НПВС с препаратами прогестерона или КОК [20]. Другой группой негормональных препаратов являются ингибиторы фибринолиза. Транексамовая кислота, синтетический аналог лизина, является эффективным и относительно безопасным средством для уменьшения кровопотери, снижая ее в среднем на 40–60%. Противопоказанием к применению транексамовой кислоты является наличие тромбозов в анамнезе. Механизм действия препарата основан на обратимом блокировании плазминогена и предотвращении разрушения фибрина [1].

Гормональное воздействие с использованием агонистов ГнРГ не рассматривается как основное решение при ОМК, их применение ограничено конкретными случаями в качестве альтернативной терапии. Данные препараты оказывают полное блокирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, вызывая прекращение менструаций у большинства пациенток. Это, в свою очередь, часто сопровождается нежелательными эффектами, такими как сухость слизистой влагалища, ощущения жара, повышенная потливость, а также при продолжительном

применении возможно развитие остеопении. Принцип действия агонистов ГнРГ заключается в уменьшении числа рецепторов гонадотропинов в гипофизе, что приводит к угнетению выработки гонадотропинов и последующему снижению концентрации эстрадиола [21].

Терапия гестагенами может применяться с целью лечения ОМК как в циклическом, так и непрерывном режимах.

Так, например, внутриматочная спираль (ВМС), содержащая левоноргестрел (ЛНГ), постепенно высвобождает прогестаген, что препятствует чрезмерному разрастанию слизистой оболочки матки. Также при ее использовании возможно влияние на процесс выхода яйцеклетки из яичника. Данная система способна сократить объем менструальных выделений до 96% спустя год применения. Следует предупреждать пациенток о вероятном увеличении продолжительности кровотечений в первый месяц после установки ЛНГ-ВМС. Зачастую после введения такой спирали кровянистые выделения, продолжающиеся в течение 1–1,5 года, негативно сказываются на качестве жизни женщины, что сдерживает врачей от активного использования этого метода [22]. Применение ЛНГ-ВМС подходит не каждой женщине, поэтому некоторые исследователи предлагают альтернативные подходы к терапии, среди которых одним из ключевых методов лечения АМК является регулярный прием гестагенов в форме таблеток. Обычно гестагены применяют в циклическом режиме, чтобы индуцировать кровотечение, которое по длительности соответствовало бы нормальному менструальному циклу. Исследования продемонстрировали, что 21-дневный курс циклической гестагенной терапии существенно снижает объем менструальной кровопотери. Однако наиболее распространенной практикой является назначение гестагенов во время лuteиновой (второй) фазы менструального цикла [23].

Для женщин с ОМК, живущих половой жизнью и не стремящихся к беременности, независимо от частоты половых контактов, КОК являются популярным методом регулирования менструального цикла. В научной литературе указывается, что действенность КОК у женщин детородного возраста колеблется в пределах 35–88% [24]. Контрацептивное воздействие КОК включает в себя ряд механизмов, благоприятных для урегулирования маточных кровотечений. Действующие вещества КОК препятствуют овуляции, уменьшают выраженность гормональных колебаний в ходе менструального цикла и поддерживают стабильный уровень эндогенных половых гормонов в период приема препарата. После прекращения приема таблеток происходит ожидаемое отторжение эндометрия – менструальноподобное кровотечение, что позволяет контролировать продолжительность интервала между кровотечениями, то есть их регулярность, что особенно значимо при нарушениях овуляции, когда нормальный менструальный ритм нарушен [25, 26]. Прогестин, содержащийся в КОК, препятствует гиперплазии эндометрия, снижая восприимчивость рецепторов к эстрогенам и активизируя ферменты, ускоряющие метаболизм эстрогенов. Уменьшение объема железистой ткани и трансформация стромы эндометрия в децидуоподобную ткань приводят к уменьшению менструальных кровотечений. Этот процесс играет ключевую роль в регулировании обильности и продолжительности как нормальных менструаций, так и ОМК. Эстроген в составе КОК стабилизирует сосудистый компонент, препятствуя межменструальному отторжению эндометрия [26].

В целом КОК активно применяется на протяжении нескольких десятков лет не только с целью контрацепции, но и для остановки острых ОМК, контроля менструального цикла при ММК и длительной терапии ОМК [27, 28]. В этом аспекте интерес представляет пероральный монофазный контрацептив, содержащий относительно новый гестаген хлормадинона ацетат (ХМА) 2 мг и хорошо известный этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг.

Применение ХМА/ЭЭ при обильных маточных кровотечениях

В современных КОК эстроген не играет ключевой роли в подавлении овуляции, эту функцию выполняет прогестиновый компонент. Однако эстроген оказывает положительное воздействие на эндометрий, снижая риск прорывных кровотечений при использовании КОК. В связи с этим КОК применяются для остановки ОМК при отсутствии известных или предполагаемых проблем со свертываемостью крови. Важно подчеркнуть, что для достижения гормонального гемостаза при острых ОМК используют монофазные КОК, содержащие не менее 0,03 мг ЭЭ, принимая по 1 таблетке через равные промежутки времени (каждые 6–8 часов) с последующим постепенным уменьшением дозы до 1 таблетки в день. Применение монофазных КОК в стандартном контрацептивном режиме – 1 таблетка в сутки в течение 21 дня – приводит к снижению объема менструальной кровопотери на 40–50% при условии, что доза ЭЭ в составе КОК составляет не менее 30 мкг.

Многочисленные исследования, посвященные применению КОК Белара с целью контрацепции, описывают его эффективную регуляцию менструального цикла в аспектах снижения объема менструальной кровопотери и дисменореи при сохранении высокой степени защиты от нежелательной беременности и отсутствии изменений массы тела.

Шестимесячное наблюдение за пациентами, принимающими ХМА/ЭЭ, продемонстрировало, что через шесть месяцев значительно сократилось число пациенток с нарушениями цикла: с кровянистыми выделениями на 46%, прорывными кровотечениями на 64%, обильными кровотечениями на 95% ($p=0,001$). Кроме того, значительно снизилось число пациентов, которые использовали анальгетики в связи с дисменореей, на 83% ($p=0,001$) [28].

Оценка данных результатов объединенного анализа неинтервенционных исследований применения ХМА/ЭЭ у 62 218 женщин (345 964 цикла) позволила установить высокую контрацептивную эффективность (практический индекс Перля – 0,34 [95% ДИ: 0,27–0,42]), а также выраженный лечебный эффект – стабильность цикла, профиль кровотечения, дисменорея улучшились и не было никаких клинически значимых изменений в массе тела или индексе массы тела [29].

Положительное воздействие на стабильность цикла, межменструальные кровотечения и ОМК сохранялись при длительности лечения до 5 лет [30]. Проведение постмаркетингового исследования для оценки долгосрочной эффективности и переносимости ХМА/ЭЭ в условиях реальной практики продемонстрировало, что пациентки с ММК или аменореей на момент начала исследования сообщили к окончанию исследования о полном облегчении у 61,7% и 89,3% соответственно [31].

Четырехцикловая клиническая оценка в 1597 гинекологических клиниках Германии продемонстрировала, что из 20 897 женщин 16 781 перешла с другого метода контрацепции на регулярное использование КОК Белара. Причиной смены

контрацептива были жалобы на себорею/акне (6933/16 781 женщина; 41,3%), нерегулярность цикла (18,8%), головную боль (15,9%), напряжение в груди (15,1%), аменорею (14,9%), кровянистые выделения (12,8%) и дисменорею (11,7%). После перехода на лечение ХМА/ЭЭ эти симптомы существенно уменьшились или даже исчезли у большого числа женщин. Подавляющее большинство участниц исследования оценили и переносимость, и самочувствие при приеме ХМА/ЭЭ как «очень хорошие» или «хорошие». Результаты показали, что 13 508 женщин (80,5%) заявили, что они более удовлетворены или даже намного более удовлетворены приемом Белара по сравнению с их предыдущим контрацептивом [32].

Несмотря на то, что в первую очередь ХМА известен своими прогестагенными свойствами, однако он также обладает некоторыми другими гормональными активностями, в том числе и потенциальной глюкокортикоидной активностью. Глюкокортикоидная активность ХМА обусловлена его способностью связываться с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР). Однако его аффинность к ГКР значительно ниже, чем у типичных глюкокортикоидов. Благодаря такой активности ХМА обладает иммуносупрессивным действием, проявляя иммуномодулирующие эффекты, что крайне важно, учитывая воспалительную реакцию и боль при ОМК. При этом ХМА не вызывает повышение уровня глюкозы и не снижает плотность костной ткани [33, 34].

Многоцентровое 13-цикловое наблюдательное исследование в повседневной клинической практике, проведенное в Испании, Франции и Италии, подтвердило хороший контроль цикла и благоприятное воздействие на дисменорею. До начала исследования 61,8% женщин страдали дисменореей, причем интенсивность боли была умеренной или тяжелой у 66,9% этих пациентов. По прошествии 13 циклов соответствующие значения были отмечены только у 15,0% женщин [35].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований подтверждают высокую эффективность КОК Белара в регулировании менструального цикла. Научные работы демонстрируют значительное снижение как объема менструальных кровотечений, так и интенсивности дисменореи. Это ключевое преимущество препарата подтверждается многочисленными научными данными, обеспечивающими высокий уровень доверия к его эффективности в решении распространенных гинекологических проблем.

Особый интерес представляет вопрос о восстановлении фертильности после прекращения приема КОК Белара. Всесторонний анализ данных 22 исследований позволил установить, что 83,1% женщин (с 95% доверительным интервалом 78,2–88%) забеременели в течение первого года после отмены КОК. Тип прогестагена в составе КОК и продолжительность приема оральных контрацептивов не оказывают существенного влияния на скорость восстановления фертильности. Эти данные позволяют говорить о быстром и полном восстановлении репродуктивной функции после завершения контрацепции при помощи КОК [36]. Таким образом, Белара не только эффективно контролирует менструальный цикл, но и способствует быстрому наступлению беременности после прекращения ее применения, что является важным фактором для планирования семьи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время представленное фармацевтической промышленностью разнообразие контрацептивных средств позволяет подобрать оптимальный вариант

для женщин любого возраста с индивидуальными потребностями и ожиданиями. При подборе контрацептива современные женщины рассчитывают не только на надежность метода, но и его полифункциональность, включающую преимущества для здоровья, фармакологический профиль, безопасность и отсутствие нежелательных явлений при его долгосрочном применении. Белара может быть хорошим выбором контрацепции для многих женщин благодаря своей высокой эффективности, надежному контролю менструального цикла, удобству применения и потенциальным не-контрацептивным преимуществам.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393–408. Doi: 10.1002/ijgo.12709
2. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24.
3. Jain V., Chodankar R.R., Maybin J.A. et al. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):290–308. Doi: 10.1038/s41574-021-00629-4
4. Singh S., Best C., Dunn S. et al. № 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):e391–e415. Doi: 10.1016/j.jogc.2018.03.007
5. Schoep M.E., Nieboer T.E., van der Zanden M. et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):569.e1–569.e7. Doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.048
6. Sinharoy Sh., Sheela S., Patric M. et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and associations with physical health and wellbeing in low-income and middle-income countries: a multinational cross-sectional study. *The Lancet Global Health.* 2023;11(11):e1775–84. Doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00416-3
7. Magnay J.L., O'Brien S., Gerlinger C. et al. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Women's Health.* 2020;20:24. Doi.org/10.1186/s12905-020-0887-y
8. Jain V., Munro M.G., Critchley H.O.D. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(2):29–42. Doi: 10.1002/ijgo.14946
9. Rigon F., De Sanctis V., Bernasconi S. et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Ital J Pediatr.* 2012. Doi.org/10.1186/1824-7288-38-38
10. Gerema U., Kene K., Abera D. et al. Abnormal uterine bleeding and associated factors among reproductive age women in Jimma town, Oromia Region, Southwest Ethiopia. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221077577. Doi: 10.1177/17455057221077577
11. Seid A., Bulto G.A., Yesuf A. et al. Magnitude and determinants of abnormal uterine bleeding among reproductive-age women in Kombolcha Rejopolitan Administrative Town, Northeast Ethiopia: a FIGO-based study (2023). *Front Reprod Health.* 2025;7:1559105. Doi: 10.3389/frph.2025.1559105
12. Tsakiridis I., Giouleka S., Koutsouki G. et al. Investigation and management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women: a descriptive review of national and international recommendations. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022;27(6):504–17. Doi: 10.1080/13625187.2022.2112169
13. Maybin J.A., Critchley H.O. Progesterone: a pivotal hormone at menstruation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:88–97. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05953.x
14. Biswas Shivhare S., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol.* 2015;112:88–94. Doi: 10.1016/j.jri.2015.09.001
15. Biswas Shivhare S., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components. *Hum Reprod.* 2018;33(3):399–410. Doi: 10.1093/humrep/dex378
16. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014;17 Suppl 2:47–53. Doi: 10.3109/13697137.2014.963964
17. Margueritte F., Fritel X., Serfaty A. et al. Screening women in young adulthood for disabling dysmenorrhoea: a nationwide cross-sectional study from the CONSTANCE cohort. *Reprod Biomed Online.* 2024;49(1):103861. Doi: 10.1016/j.rbmo.2024.103861
18. Vargas-Costales J.A., Rosero CYLMV, Mazin S.C. et al. Prevalence of chronic pelvic pain and associated factors among indigenous women of reproductive age in Ecuador. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):388. Doi: 10.1186/s12905-024-03189-7
19. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD000400. Doi: 10.1002/14651858.CD000400.pub4
20. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):31–44. Doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044
21. Marnach M.L., Laughlin-Tommaso S.K. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):326–35. Doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012
22. Herman M.C., van den Brink M.J., Geomini P.M. et al. Levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) versus endometrial ablation (Novasure) in women with heavy menstrual bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *BMC Women's Health.* 2013. Doi.org/10.1186/1472-6874-13-32
23. Jewson M., Purohit P., Lumsden M.A. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:62–73. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004
24. Micks E.A., Jensen J.T. Treatment of heavy menstrual bleeding with the estradiol valerate and dienogest oral contraceptive pill. *Adv Ther.* 2013;30(1):1–13. Doi: 10.1007/s12325-012-0071-3

25. Bofill Rodriguez M., Dias S., Jordan V. et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD013180. Doi: 10.1002/14651858.CD013180.pub2
26. Lethaby A., Wise M.R., Weterings M.A. et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD000154. Doi: 10.1002/14651858.CD000154.pub3
27. Rahman S., Khan F.S., Samin K.A. et al. Efficacy of Oral Tranexamic Acid Versus Combined Oral Contraceptives for Heavy Menstrual Bleeding. *Cureus.* 2021;13(10):e19122. DOI: 10.7759/cureus.19122
28. Manukhin I.B., Manukhina E.I., Safaryan I.R. et al. Combined oral contraceptives as a treatment method for patients of reproductive age with heavy menstrual bleeding. *Permanent residence. Mother and child.* 2023;6(3):253–257. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-6 (In Russian).
29. Anthuber S., Schramm G.A., Heskamp M.L. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin. Drugs Investig.* 2010;30(4):211–20. Doi: 10.2165/11532910-000000000-00000
30. Zahradník H.P., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception.* 2008;77(5):337–43. Doi: 10.1016/j.contraception.2007.12.007
31. Schramm G.A., Steffens D. 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception.* 2003;67(4):305–12. Doi: 10.1016/s0010-7824(02)00536-x
32. Schramm G.A., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive – the Contraceptive Switch Study. *Contraception.* 2007;76(2):84–9. Doi: 10.1016/j.contraception.2007.03.014
33. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8 Suppl 1:3–63. Doi: 10.1080/13697130500148875
34. Terlinden R., Uragg H., Göhler K. et al. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception.* 2006;74(3):239–44. Doi: 10.1016/j.contraception.2006.03.011
35. Pushparajah D.S., Röhm P., Höschen K. et al. Safety data and beneficial effects of the combined oral contraceptive ethinylestradiol 0.03 mg / chlormadinone acetate 2 mg (Belara®): a 13-cycle, observational study in routine clinical practice. *Clin. Drug. Investig.* 2011;31(2):121–34. Doi: 10.2165/11585900-000000000-00000
36. Girum T., Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;23:3–9. Doi: 10.1186/s40834-018-0064-y. Erratum in: *Contracept Reprod Med.* 2023 Apr 21;8(1):29. Doi: 10.1186/s40834-023-00226-y

<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.15.5.012>



Можейко Л.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Современные стратегии эффективности менопаузальной гормональной терапии при эстрогендефицитных состояниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.10.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

Резюме

С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. Более трети своей жизни они проводят в состоянии дефицита женских половых гормонов. К 2030 году, по демографическим прогнозам, количество женщин в менопаузе достигнет 1,3 млрд. При этом активная старость становится нормой жизни.

Менопаузальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения менопаузальной симптоматики и профилактики долгосрочного дефицита эстрогена. В статье представлены результаты обзоров международных исследований и собственный опыт применения точнодозированного трансдермального спрея 17-β-эстрадиола (Лензетто) на основании метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований и зарубежных статей.

Ключевые слова: менопауза, преждевременная недостаточность яичников, менопаузальная гормональная терапия, эстрадиол, дозированный трансдермальный спрей

Mozheiko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Strategies for the Effectiveness of Menopausal Hormone Therapy in Estrogen-Deficient Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.10.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

Abstract

The number of women entering menopause increases every year. They spend more than a third of their lives in a state of hormone deficiency. By 2030, according to demographic projections, their number will reach 1.3 billion. Active aging is becoming the norm. Menopausal hormone therapy is the most efficient treatment for menopausal symptoms

and prevention of long-term estrogen deficiency. This article presents the results of literature review of estradiol metered-dose transdermal spray based on evaluation of meta-analyses, randomized controlled trials and research articles.

Keywords: menopause, premature ovarian insufficiency, menopausal hormone therapy, estradiol, metered-dose transdermal spray

Согласно данным мировой статистики, современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни и общим старением населения. Возрастает актуальность и медико-социальная значимость проблемы эстрогендефицитных состояний у женщин, на фоне которых возрастает общая заболеваемость и смертность. Время наступления естественной менопаузы для населения европеоидной расы составляет в среднем 49–52 года. К 2030 году, по демографическим прогнозам, более 1,2 млрд вступят в период менопаузы. Несмотря на то, что процесс перехода из репродуктивного периода в постменопаузальный является естественным и необратимым, не у всех женщин наблюдается физиологичное течение вследствие эстрогендефицитного состояния, при котором нарушается функционирование эстрогензависимых органов и систем [1].

Согласно определению, менопауза – последний менструальный период спустя 12 месяцев аменореи, однако нейроэндокринные изменения в организме происходят задолго до ее наступления [6]. Установлено, что менопаузе предшествует период менопаузального перехода, начинающийся в среднем в возрасте 45,5–47,5 года, во время которого происходят изменения чувствительности рецепторов к гонадотропным гормонам, вариабельная секреция гонадотропинов с широким диапазоном уровней гормонов [21]. Наряду с увеличением концентрации ФСГ и ЛГ, содержание эстрадиола снижается, а уровень эстрона увеличивается в связи с усиленной стромальной стимуляцией яичников ФСГ. Наиболее значительные изменения гормонального фона происходят в последние 2 года менопаузального перехода и в первые 2 года постменопаузы, что проявляется резким снижением циркулирующего эстрадиола [12, 29]. Вместе с тем ввиду несовершенной адаптации организма к физиологическому выключению функции яичников именно в период менопаузального перехода происходит манифестация менопаузальной клинической симптоматики, которая может появляться за 5–6 лет до последней менструации и сохраняться на протяжении 10–15 лет постменопаузального периода [12, 21, 29]. В этот период до 85% женщин испытывают характерные проявления вазомоторной симптоматики – приливы жара и ночную потливость. Причем в течение первых 2 лет после менопаузы приливы жара сохраняются у большинства женщин, в дальнейшем варьируя от умеренной до тяжелой степени, оказывая негативное влияние на здоровье и качество жизни [4, 5]. Кроме типичных вазомоторных проявлений, наблюдаются психоэмоциональные нарушения: беспокойство, раздражительность, снижение концентрации внимания, бессонница, депрессия, болезнь Альцгеймера. Также характерны проблемы с кожей и ее придатками (сухость кожи, появление морщин, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос), урогенитальные расстройства (сухость влагалища, диспареуния, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, нередко недержание мочи). Кроме того, постменопаузальный период связан с высоким риском развития

сердечно-сосудистой патологии и остеопороза. Причем потеря костной массы ускоряется во время менопаузального перехода и продолжается после менопаузы [6, 21]. В этот период возможно возникновение серьезных проблем со здоровьем в виде переломов шейки бедра, сахарного диабета и др.

Особого внимания среди эстрогендефицитных состояний заслуживает преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), которая может быть как спонтанной, так и индуцированной [26]. Диагностируется ПНЯ примерно у 10–28% женщин с первичной аменореей и у 4–18% женщин со вторичной аменореей. В отличие от женщин в постменопаузе, у многих пациенток с преждевременной недостаточностью яичников периодически возникает овуляция, в ряде случаев наблюдается возобновление регулярных менструаций, у 5–10% пациентов возможно наступление спонтанной беременности. Однако длительные нарушения менструального цикла так или иначе приводят к необратимому прекращению функции яичников в возрасте до 40 лет, несмотря на то, что современные подходы к лечению, своевременная диагностика и использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяют улучшить качество жизни таких женщин.

Преждевременная недостаточность яичников определяется как гипергонадотропная олигоменорея или аменорея с уровнем ФСГ >40 МЕ/л и эстрадиолом <50 пмоль/л у женщин в возрасте до 40 лет, которые ранее имели нормальный менструальный цикл. Частота спонтанной преждевременной недостаточности яичников среди женщин в возрасте 30 лет составляет 0,1%, тогда как в возрасте 40 лет достигает 1% и более. В свою очередь, увеличение частоты индуцированной ПНЯ обусловлено улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов с онкологической патологией после лучевой и химиотерапии.

Критериями диагностики ПНЯ является двукратно зарегистрированное повышение ФСГ >40 МЕ/л с интервалом не менее 4–6 недель на фоне аменореи [6]. В большинстве случаев патогенетические механизмы спонтанной ПНЯ неизвестны. Однако наиболее вероятными этиологическими факторами считаются истощение фолликулярного пула яичников и дисфункция фолликулов вследствие вероятной мутации рецепторов к ФСГ, ЛГ, недостаточности ферментов и аутоиммунных процессов [18, 26]. Антимюллеров гормон (АМГ) – биомаркер, который может быть использован с целью мониторинга овариального резерва у женщин, в том числе проходящих химио- или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований [3, 5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза считается основным методом диагностического обследования женщин с подозрением на ПНЯ.

Кроме типичной менопаузальной симптоматики, женщины с преждевременной спонтанной менопаузой подвержены повышенному риску раннего развития остеопороза, нарушению функции эндотелия, раннему началу ишемической болезни сердца, что увеличивает риск преждевременной заболеваемости и смертности [31].

Важной проблемой ПНЯ является бесплодие, поскольку у таких женщин спонтанная беременность наступает редко. Согласно проведенным международным исследованиям, восстановление функции яичников отмечают 25% женщин через 48 месяцев после установления диагноза ПНЯ, причем беременность наступает лишь у 3–10% женщин, что указывает на наличие в атрофических яичниках остаточных фолликулов с потенциалом для развития и оплодотворения [7, 9, 32].

Ввиду широкого внедрения в гинекологическую практику лапароскопических технологий обращают на себя внимание ятрогенные причины, в частности при неправильном воздействии хирургических энергий на ткани яичников и маточных труб во время рассечения, сопоставления, фиксации или гемостаза, а также при проведении необоснованных операций на яичниках по поводу функциональных кист, рецедивов эндометриом, не требующих хирургического вмешательства, что в конечном итоге приводит к повреждению яичников и снижению овариального резерва. Дискутабельным остается вопрос профилактического удаления маточных труб или придатков матки во время гистерэктомии, поскольку удаление любого органа должно быть обоснованным и выполняться по показаниям [11].

С целью коррекции эстрогендефицитных состояний патогенетически обоснованным считается назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которая является наиболее эффективной в лечении вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии [15], а также способствует облегчению других менопаузальных симптомов (эмоциональная лабильность, суставные и мышечные боли, нарушение сна и др.). Кроме того, применение МГТ способствует профилактике остеопороза, колоректального рака, сахарного диабета 2-го типа [10]. Также отмечено уменьшение риска развития ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера при своевременном назначении МГТ во время «окна терапевтических возможностей», которое включает менопаузальный переход и период не позже 10 лет после наступления менопаузы [6, 15, 17, 24]. Своевременный прием МГТ остается основным способом устранения симптомов дефицита эстрогенов и приводит к улучшению уровня биохимических и функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции. Это свидетельствует о том, что МГТ является терапией 1-й линии при ПНЯ, способствующей нормализации липидного профиля и функционального состояния эндотелия, а также подтверждает необходимость ее обязательного проведения в качестве первичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПНЯ. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов и Международного общества по менопаузе по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии всем женщинам с ПНЯ показана МГТ после исключения противопоказаний. Основным принципом такого лечения является достижение оптимальной концентрации гормонов, поэтому необходимо его раннее начало с продолжением до возраста естественной менопаузы для профилактики рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороза, снижения когнитивных функций, деменции, паркинсонизма, а также преждевременной смертности ввиду недостаточности эстрогенов. Указывается на адекватное возмещение эстрадиола, прогестерона, тестостерона (особенно при искусственной ПНЯ), дегидроэпиандростерона и других гормонов. Женщины с ПНЯ нуждаются в более высоких дозах эстрогенов в сравнении с женщинами зрелого возраста. Целевым значением эстрадиола является средний уровень концентрации в сыворотке, типичный для женщин с регулярной менструацией, приблизительно равный 100 пг/мл (400 пмоль/л). Применение эстрогенов у женщин с ПНЯ оказывает благоприятный эффект в отношении восстановления овуляции и fertильности, что возможно только в случаях подавления ФСГ ниже уровня 15 МЕ/л. При этом терапия хорионическим гонадотропином неэффективна в отношении стимуляции овуляции, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона также не увеличивают вероятность восстановления овуляции [6, 7, 9, 17, 32].

Эффективность МГТ, несомненно, обусловлена эстрогеновым компонентом, при чем необходимо достичь таких оптимальных концентраций гормонов в крови, которые бы улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызвали побочных эффектов. Тем не менее вероятность возникновения побочных эффектов при МГТ обусловливает необходимость использования минимально возможной дозы гормонов [6]. Женщинам с интактной маткой необходима эстроген-прогестагенная гормональная терапия, поскольку как стандартные, так и низкие дозы эстрогенов способствуют гиперплазии эндометрия. Прогестины назначаются циклически или непрерывно. При циклическом применении прогестагена курс должен составлять 12–14 дней за цикл, чтобы обеспечить достаточную защиту эндометрия [24]. Среди пероральных форм наиболее благоприятным профилем безопасности обладает микронизированный прогестерон (сустен в дозе 100–200 мг). Женщинам с удаленной маткой назначается монотерапия эстрогенами [6, 15].

Эстрогены можно применять перорально, трансдермально, внутримышечно, интраназально, подкожно или местно (вагинально) в дозах и режимах, адаптированных к каждому пациенту индивидуально. В свою очередь, имеются отличия во влиянии на организм экзогенных эстрогенов в зависимости от пути введения. Предпочтительным считается использование трансдермальных форм эстрогенов, когда активное вещество попадает непосредственно в большой круг кровообращения [2, 3]. Преимущества заключаются в отсутствии эффекта первичного прохождения через печень, что предотвращает ее повреждение, способствует большей биодоступности лекарственного средства, долгосрочному балансу эстрогенов и сохранению физиологического соотношения эстрадиола и эстрона, когда при пероральном приеме происходит повышенное образование эстрона [20]. Установлено, что прием пероральных эстрогенов сопряжен с небольшим увеличением массы тела и уменьшением мышечной массы, в то время как применение трансдермальных форм не влияет на мышечную массу и жировую ткань. Трансдермальные формы эстрогенов подходят в том числе и пациенткам с непереносимостью пероральных препаратов, патологией печени, гипертриглицеридемией, сахарным диабетом. Трансдермальные эстрогены практически не влияют на факторы свертывания крови, липопротеины, глобулин, связывающий половые гормоны, печеночные ферменты и С-реактивный белок [20]. Ряд исследований свидетельствует о снижении или даже отсутствии риска тромбоэмбологических осложнений при применении трансдермального эстрадиола в сравнении с использованием пероральных форм [8, 13].

Трансдермальные системы обеспечивают терапевтические уровни циркулирующего эстрадиола и демонстрируют клиническую эффективность в более низких, чем при пероральном приеме, дозах эстрогенов, что может быть связано с меньшим количеством взаимопревращений в пулы эстрона и эстрона сульфата. Таким образом, трансдермальный эстрадиол в настоящее время является лучшим в стратегии достижения стандарта «минимально возможная доза» при лечении менопаузальной симптоматики [11, 27, 28].

Собственный опыт убеждает, что среди всего спектра трансдермальных эстрогенов наиболее эффективным является дозированный трансдермальный спрей Лензетто, в котором действующее вещество – эстрадиола гемигидрат 1,53 мг (1,7%) (соответствует 17-β-эстрадиолу), также в состав лекарственного средства входит октисалат (8,5%) и этанол. Рекомендуется применять от одной (1,53 мг) до трех (4,59 мг)

доз в сутки. Терапия дозированным трансдермальным спреем Лензетто начинается с одной дозы, в случае необходимости возможно ее увеличение до двух или трех доз в сутки. Противопоказания к назначению Лензетто аналогичны другим эстрогенным лекарственным средствам, в соответствии с инструкцией.

Дозированный трансдермальный спрей Лензетто представляет собой прозрачный спрей, который распыляется на кожу внутренней поверхности предплечья и высыхает в течение 60 с. Поступление эстрадиола в системный кровоток происходит постепенно прогредиентно в течение 24 часов, способствуя поддержанию постоянной и предсказуемой концентрации активного вещества в кровотоке без выраженных пиков. Этому способствует входящий в состав спрея октисалат, который облегчает поступление эстрадиола в нижние слои дермы, где сохраняется в депо [22].

Следует отметить, что проведен ряд международных плацебо-контролируемых исследований по оценке местной кожной реакции при применении трансдермального точнодозированного спрея, содержащего эстрадиол. В исследованиях имеются указания на то, что спрей не вызывает местной реакции (эритема, отек, зуд, сыпь), возможна лишь незначительная эритема в месте применения (1,3% случаев), сопоставимая с плацебо-контролем (1,8%) [11, 19]. Преимущество применения спрея перед другими трансдермальными формами введения эстрогенов (гель, пластырь) заключается в простоте применения – отсутствует контакт лекарственного средства с руками для его распределения, хорошая местная переносимость, точное дозирование, эстетичность (пластыри загрязняются после нескольких дней использования, цепляют одежду, гели могут оставлять пятна на одежде). Кроме того, фармакокинетические параметры действующего вещества не зависят от намокания руки в течение 1 часа после нанесения спрея, незначительно зависят от нанесения солнцезащитного крема: некоторые авторы отмечают небольшое снижение системного воздействия эстрадиола при нанесении солнцезащитного крема в течение 1 часа после применения спрея, при этом отсутствует влияние при применении крема до распыления спрея [25, 30].

Эффективность и безопасность точнодозированного трансдермального спрея эстрадиола оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы (454 женщин в постменопаузальном периоде с вазомоторной симптоматикой средней и тяжелой степеней тяжести). Методом случайной выборки женщинам назначались 1, 2, 3 дозы спрея эстрадиола и 1, 2, 3 дозы распыления спрея плацебо. В международном исследовании Buster с соавт. сравнивалась эффективность применения 1, 2, 3 доз эстрадиола и плацебо соответственно. Средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови до начала терапии была 29,36 пмоль/л. Суточная доза эстрадиола составляла 0,021 мг при применении одной дозы, 0,029 мг – при использовании двух доз и 0,040 мг – при применении трех доз. При ежедневном применении концентрация эстрадиола в сыворотке крови через 12 недель находилась в пределах 71,6–4,0 пмоль/л; 88,0–117,8 пмоль/л и 112,7–147,2 пмоль/л соответственно. В зависимости от применяемой дозы наступление значимого уменьшения количества приливов происходило на 3-й, 4-й и 5-й неделях терапии при использовании 3, 2 и 1 дозы соответственно, в сравнении с плацебо ($p<0,01$). Значимая разница сохранялась на протяжении всей последующей продолжительности лечения. Использование двух и трех доз также приводило к снижению интенсивности приливов к 4-й неделе в сравнении с плацебо, при

применении одной дозы к 4-й неделе терапии наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности приливов, а к 12-й неделе интенсивность уменьшилась статистически значимо. Наиболее частыми побочными эффектами отмечены головная боль и болезненность молочных желез, что сопоставимо с побочными эффектами при применении других форм трансдермальных эстрогенов (гели, пластиры). Местная реакция проявлялась в виде незначительной эритемы в 1,3% случаев (сопоставимо с плацебо-контролем). Случаев летального исхода, венозной тромбоэмболии, легочной эмболии или инфаркта миокарда не было. Клинически значимые различия в отношении изменений в свертывающей системе крови, липопротеинов, глобулинов, связывающих половые гормоны, печеночных ферментов не были получены, как и в исследованиях с другими формами трансдермальных эстрогенов. В целом трансдермальный спрей эстрадиола оказался безопасным и эффективным при лечении вазомоторной симптоматики у женщин в постменопаузальном периоде [11].

В исследованиях Carroll N. изучена эффективность применения трансдермальных эстрогенов – эстрогеновый гель, эстрогеновый гель 0,06%, эстрогеновый гель 0,1%, эмульсия, спрей и плацебо – в отношении облегчения вазомоторной симптоматики. Установлено, что в сравнении с плацебо все трансдермальные эстрогены значительно уменьшают частоту и выраженность вазомоторной симптоматики. Отсутствует прямая дозозависимость в уменьшении вазомоторных симптомов при применении трансдермального спрея эстрадиола. Ограничение исследования связано с отсутствием сравнительной оценки эффективности различных форм трансдермальных эстрогенов между собой [14].

Morton T. с соавт. проведено исследование, касающееся анализа устойчивой концентрации эстрадиола и его метаболитов в сыворотке крови при использовании 1, 2 и 3 распыляемых доз эстрадиола в течение 14 суток. Отмечено, что концентрация эстрадиола и эстрона в сыворотке крови возрастает с увеличением дозы. Максимальные уровни находились в пределах 36 пг/мл эстрадиола и 50 пг/мл эстрона после одной дозы, 57 пг/мл эстрадиола и 60 пг/мл эстрона после двух доз и 54 пг/мл эстрадиола и 71 пг/мл эстрона после трех доз. Причем максимальная концентрация эстрадиола достигалась через 18–20 ч. после применения, а наступление устойчивой концентрации эстрадиола – на 7–8-й день применения спрея [23].

Первое клиническое исследование точнодозированного трансдермального спрея Лензетто с момента регистрации на фармацевтическом рынке проведено T. Fait с соавт. в 2018 году. Оценивалась эффективность трансдермального спрея Лензетто у 132 женщин на протяжении 24 недель лечения, ограничение исследования связано с отсутствием группы контроля (плацебо). Для стандартизации симптомов тяжести климактерического синдрома использовалась шкала оценки симптомов менопаузы (Menopause Rating Scale – MRS). Женщины принимали по 1 дозе спрея, оценивалась степень облегчения клинической симптоматики по шкале MRS, а также сравнивалась эффективность в группах женщин с различной выраженностью симптомов (легкая, средняя, тяжелая степень). Следует отметить, что к 24-й неделе терапии среди всех исследуемых женщин без градации по степени выраженности клинической симптоматики наблюдалось улучшение – облегчение менопаузальных симптомов на 66,2% по шкале MRS. Кроме того, полученные результаты демонстрируют высокую эффективность редукции симптомов средней степени тяжести (улучшение на 70,9%). Лучшие показатели в отношении уменьшения выраженности отдельных

симптомов наблюдались для приливов жара и потливости (75,4%), сексуальных проблем (73,2%), дискомфорта в области сердца (70,4%). В несколько меньшем проценте случаев отмечено улучшение выраженности симптомов, в соответствии с данными шкалы MRS, при урогенитальных расстройствах (51,8%), депрессии (58,4%) и тревоге (59,4%) [16]. Отсутствует отдельная информация об опыте лечения трансдермальным дозированным спреем женщин с преждевременной менопаузой, однако во всех исследованиях по использованию трансдермального спрея был включен определенный процент женщин с ПНЯ.

Таким образом, согласно собственному опыту, данным метаанализов, рандомизированных контролируемых отечественных и зарубежных исследований трансдермальный спрей Лензетто является эффективным средством менопаузальной гормональной терапии, может широко применяться для лечения различной степени выраженности климактерических симптомов как у пациенток после гистерэктомии, так и при наличии интактной матки. Высокая эффективность терапии дозированным спреем Лензетто, хорошая его переносимость, удобство и благоприятный профиль использования являются определяющими факторами согласия пациентов на длительное лечение. Принимая во внимание то, что активная старость на сегодняшний день становится нормой жизни, МГТ должна подбираться с учетом выраженности симптомов менопаузы, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости и других персонализированных особенностей пациентки. Правильный алгоритм действий врача во многом будет обеспечивать эффективность проводимого лечения, безопасность, а также приверженность женщины назначаемой терапии. Собственные исследования в этом направлении продолжаются.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smetsnik V. *Estrogens: from synthesis to clinical use*. M.: Practical Medicine. 2012:176 p.
2. Algin-Yapar E., Inal Ö. Transdermal Spray in Hormone Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(3):469–474. doi: 10.4314/tjpr.v13i3.23
3. Archer D. Menopausal hot flashes are treated effectively by a transdermal, low-dose estradiol spray. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:18–19. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1024>
4. Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):629–640. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 25.
5. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamaintermmed.2014.8063
6. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12.
7. Bachelot A., Nicolas C., Bidet M., Dulon J., Leban M., Golmard J.L., Polak M., Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):223–228. doi: 10.1111/cen.13105. Epub 2016 Jun 14.
8. Bachmann G.A., Schaefers M., Uddin A., Utian W.H. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):771–9. doi: 10.1097/01.AOG.0000284450.51264.31
9. Bidet M., Bachelot A., Bissauge E., Golmard J.L., Gricourt S., Dulon J., Coussieu C., Badach Y., Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864–72. doi: 10.1210/jc.2011-1038. Epub 2011 Oct 12.
10. Brunner R.L., Aragaki A., Barnabei V., Cochrane B.B., Gass M., Hendrix S., Lane D., Ockene J., Woods N.F., Yasmeen S., Stefanick M. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010;17(5):946–54. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d76953
11. Buster J.E., Koltun W.D., Pascual M.L., Day W.W., Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1343–51. doi: 10.1097/AOG.0b013e318175d162
12. Butler L., Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011;76(7):627–35. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.026. Epub 2011 Mar 16.
13. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H., Trillot N., Barrelier M.T., Wahl D., Emmerich J., Scarabin P.Y.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280

14. Carroll N. A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(1):47–55. doi: 10.1089/jwh.2008.1206
15. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551
16. Fait T, Fialova A, Pastor Z. The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric*. 2018;21(6):549–553. doi: 10.1080/13697137.2018.1504916. Epub 2018 Oct 8.
17. Conway G.S. Premature Ovarian Insufficiency, Menopause, and Hormone Replacement Therapy. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. 2019;803–815. doi: 10.1007/978-3-319-99817-6_41
18. Hewlett M, Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):483–9. doi: 10.1097/MED.0000000000000206
19. Kovács G, Zelei T, Vokó Z. Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(5):488–95. doi: 10.1080/13697137.2016.1221919. Epub 2016 Sep 3.
20. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3–63. doi: 10.1080/13697130500148875
21. McKinlay S.M., Brambill DJ., Posner J.G. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992;14(2):103–15. doi: 10.1016/0378-5122(92)90003-m
22. Monika B., Roy A., Bahadur S., Alisha B., Mihir P., Dhanushram T. Transdermal drug delivery system with formulation and evaluation aspects: Overview. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2012;5:1168–1176.
23. Morton T.L., Gattermeir D.J., Petersen C.A., Day W.W., Schumacher R.J. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1037–46. doi: 10.1177/0091270009339187. Epub 2009 Jul 23.
24. Mueck A.O., Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;37(2). doi: 10.1515/hmbci-2018-0033
25. Murphy M., Carmichael A.J. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. Incidence and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(6):361–8. doi: 10.2165/00128071-200001060-00004
26. Pellegrini V.A., Calis K.A. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/271046-overview> (accessed November 17, 2019). Updated: Dec 04, 2024.
27. Samsioe G, Boschitsch E, Concin H, De Geyter C, Ehrenborg A, Heikkilä J, Hobson R, Arguinzoniz M, Ibarra de Palacios P, Scheuer C, Schmidt G; Estalis 50/140 Study Group. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks: a randomized open-label study. *Climacteric*. 2006;9(5):368–79. doi: 10.1080/13697130600953661
28. Santoro N.F., Clarkson Th.B., Freedman R.R. et al. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004;11(1):11–33. doi: 10.1097/01.gme.0000108177.85442.71
29. Santoro N., Randolph J.F. Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):455–66. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.004
30. Schumacher R.J., Gattermeir D.J., Peterson C.A., Wisdom C., Day W.W. The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. *Menopause*. 2009;16(1):177–83. doi: 10.1097/gme.0b013e31817e2c77
31. Shuster L.T., Rhodes D.J., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003. Epub 2009 Sep 5.
32. Zhang X., Han T., Yan L., Jiao X., Qin Y., Chen Z.J. Resumption of Ovarian Function After Ovarian Biopsy/Scratch in Patients With Premature Ovarian Insufficiency. *Reprod Sci*. 2019;26(2):207–213. doi: 10.1177/1933719118818906. Epub 2018 Dec 12.



Семенова Е.А. , Хисамиева Р.И., Кудрявцева Я.С., Данилова Д.В., Кагало А.А.
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Гормональный дисбаланс как фактор развития хронического простатита: механизмы и перспективы терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Семенова Е.А., Хисамиева Р.И., Кудрявцева Я.С. – концепция и дизайн исследования; Данилова Д.В., Кагало А.А. – сбор и обработка данных; Семенова Е.А., Хисамиева Р.И., Кудрявцева Я.С. – написание текста; Семенова Е.А., Хисамиева Р.И. – редактирование.

Подана: 05.05.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: katya_syom@rambler.ru

Резюме

В статье рассматривается патогенетическая роль гормонального дисбаланса в развитии хронического простатита (ХП) с акцентом на его влияние на репродуктивное здоровье мужчин. Особое внимание уделено участию тестостерона, эстрогенов и пролактина в регуляции функций предстательной железы и сперматогенеза. Показано, что снижение уровня андрогенов и относительное повышение концентрации эстрогенов способствуют развитию воспалительных процессов и гиперплазии ткани предстательной железы, а также нарушению процессов сперматогенеза. Установлено, что гиперпролактинемия ассоциирована с подавлением гонадотропной функции гипофиза, со снижением либидо и ухудшением качественных характеристик эякулята. Проведен анализ современных исследований, посвященных эффективности гормональной терапии у пациентов с репродуктивными нарушениями. Рассматриваются перспективы применения андрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и агонистов дофаминовых рецепторов для коррекции гормонального фона и восстановления репродуктивной функции. Подчеркивается необходимость дальнейших клинических исследований, направленных на оценку долгосрочной эффективности комбинированной терапии и разработку персонализированных схем лечения.

Ключевые слова: хронический простатит, гормональный дисбаланс, мужское бесплодие, тестостерон, эстрогены, пролактин, fertильность, гормональная терапия, предстательная железа

Semenova E.✉, Khisamieva R., Kudryavtseva Ya., Danilova D., Kagalo A.
Chuvash State University Named After I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

Hormonal Imbalance as a Factor in the Development of Prostatitis: Mechanisms and Therapeutic Perspectives

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Semenova E., Khisamieva R., Kudryavtseva Ya. – study design and concept; Danilova D., Kagalo A. – data collection and processing; Semenova E., Khisamieva R., Kudryavtseva Ya. – text writing; Semenova E., Khisamieva R. – editing.

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: katya_syom@rambler.ru

Abstract

The article examines the pathogenetic role of hormonal imbalance in the development of chronic prostatitis (CP), with a particular focus on its impact on male reproductive health. Special attention is given to the involvement of testosterone, estrogens, and prolactin in the regulation of prostate function and spermatogenesis. It is shown that reduced androgen levels and a relative increase in estrogen concentrations contribute to the development of inflammatory processes and hyperplasia of the prostate tissue, as well as to disruptions in spermatogenic activity. Hyperprolactinemia is associated with suppression of the gonadotropic function of the pituitary gland, reduced libido, and deterioration of ejaculate quality. A comprehensive analysis of current research is presented, evaluating the effectiveness of hormonal therapy in patients with CP and reproductive disorders. The therapeutic potential of androgens, anti-estrogens, 5-alpha reductase inhibitors, and dopamine receptor agonists in correcting hormonal imbalance and restoring reproductive function is discussed. The necessity for further clinical trials aimed at assessing the long-term efficacy of combination therapy and developing personalized treatment strategies is emphasized.

Keywords: chronic prostatitis, hormonal imbalance, male infertility, testosterone, estrogens, prolactin, fertility, hormonal therapy, prostate

■ ВВЕДЕНИЕ

Простатит является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин [1]. Согласно международной статистике, распространенность простатита среди мужчин в Северной Америке, Европе и Азии составляет от 2% до 10% [2]. Наиболее часто диагностируется хронический простатит (ХП), на долю которого приходится до 90–95% случаев. Острая и хроническая бактериальная формы простатита встречаются реже и составляют около 2–5% случаев. В США ХП является причиной около 2 миллионов амбулаторных визитов ежегодно и диагноз ставится у 25% мужчин с различными урологическими симптомами. Примерно 8,2% мужчин в течение жизни сталкиваются с острым или ХП. В Российской Федерации заболевания предстательной железы (ПЖ) также занимают ведущие позиции среди

урологической патологии [3]. По данным исследования Аполихина О.И. и др., до 58% мужчин страдают ХП, что подтверждает его высокую распространенность среди населения трудоспособного возраста [4]. Заболевания ПЖ составляют 27% от всей мочеполовой патологии в России и демонстрируют тенденцию к росту на 30,3%. Общая заболеваемость болезнями ПЖ на 100 тысяч мужского населения увеличилась с 2152,1 до 2770,2 случая с 2009 года по 2017 год.

Кроме воспалительных изменений в ткани ПЖ ХП сопровождается и системными нарушениями, включая гормональные дисфункции, которые могут оказывать влияние на репродуктивную систему мужчины [5]. Снижение уровня тестостерона (ТТ), повышение концентрации эстрогенов и гиперпролактинемия рассматриваются как значимые патофизиологические звенья, способствующие как персистированию воспаления, так и ухудшению сперматогенеза, снижению либидо и нарушению эректильной функции. Длительное течение ХП в условиях гормонального дисбаланса может вести к деструкции ткани ПЖ, нарушению секреции простатического сока и ухудшению параметров эякулята, что в конечном итоге оказывает негативное воздействие на fertильность.

Несмотря на накопленные данные о гормональной регуляции функции ПЖ, вопросы, касающиеся влияния гормонального статуса на развитие и течение ХП, а также его последствия для мужского репродуктивного здоровья остаются недостаточно изученными. Кроме того, отсутствуют унифицированные клинико-диагностические алгоритмы, позволяющие учитывать эндокринные нарушения при выборе терапевтической тактики.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация современных литературных данных о патогенетической роли гормонального дисбаланса при хроническом простатите, его влиянии на репродуктивную функцию, а также анализ терапевтических подходов к восстановлению гормонального равновесия в контексте повышения эффективности лечения ХП и улучшения fertильности у мужчин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего обзора были проанализированы научные публикации за период с 2019 по 2025 год с использованием материалов из международных научных баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также российских источников, таких как eLIBRARY и КиберЛенинка. Ключевые слова для поиска включали: на русском языке – «гормональный дисбаланс», «тестостерон», «эстроген», «пролактин», «фертильность», «хронический простатит», «воспаление предстательной железы», «гормональная терапия», «репродуктивная функция»; на английском языке – «hormonal imbalance», «testosterone», «estrogens», «prolactin», «chronic prostatitis», «prostate inflammation», «fertility», «reproductive function», «hormonal therapy», «male infertility».

В обзор были включены оригинальные статьи, клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рассматривающие влияние изменений в гормональном профиле на течение ХП, параметры сперматогенеза, уровень половых гормонов и репродуктивную функцию в целом. Отбор публикаций осуществлялся с учетом уровня доказательности, предпочтение отдавалось работам с контролируемым

дизайном, достаточной численностью выборки и строгим статистическим анализом. Исключались публикации, характеризующиеся низким уровнем доказательности, отсутствием клинической направленности или ограниченными данными по влиянию терапии на репродуктивные параметры.

Гормональный дисбаланс и его роль в патогенезе ХП. В регуляции функции ПЖ участвует ТТ, и его активный метаболит – дигидротестостерон (ДГТ) [6]. Повышение в крови концентрации ДГТ усиливает пролиферацию клеток эпителия и стромы, что может привести к увеличению объема ПЖ [7]. Избыточная клеточная пролиферация нарушает нормальную структуру ткани ПЖ и способствует локальному воспалительному процессу. При повышении уровня ДГТ происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа, что ведет к нарушению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в ПЖ, обуславливая хроническое воспаление и персистирование простатита. Избыточная активность ДГТ снижает выработку белков, которые поддерживают защитную функцию клеток ПЖ. Подобное нарушение барьерной функции способствует проникновению патогенных микроорганизмов в ткани ПЖ, что может вызвать инфекционный простатит или усугубить уже существующие воспалительные процессы.

У мужчин с возрастом наблюдается постепенное увеличение уровня эстрогенов, что связано с изменением баланса между андрогенами и эстрогенами, а также с возрастной активностью ароматазы (фермента, превращающего ТТ в эстроген) [8]. Повышение концентрации эстрогенов вызывает гиперплазию ПЖ, а также активирует различные сигнальные пути, включая путь через receptor эстрогена, что приводит к активации молекул, участвующих в воспалении, таких как циклооксигеназа-2 и цитокины. Превышение уровня эстрогенов относительно ТТ связано как с развитием доброкачественной гиперплазии ПЖ, так и с ХП.

Повышенный уровень пролактина может стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов и одновременно подавляет гипоталамо-гипофизарно-гонадную регуляцию, снижая секрецию гонадотропинов и, как следствие, уровень тестостерона [9]. Подобные процессы приводят не только к усугублению воспалительного процесса, но и к нарушению сперматогенеза, снижению либido и ухудшению качественных характеристик эякулята.

Другие гормоны, такие как кортизол, инсулин и тиреоидные гормоны, могут оказывать влияние на тканевый гомеостаз ПЖ. Высокий уровень кортизола может угнетать иммунный ответ и способствовать развитию хронического воспаления в тканях ПЖ [10]. Хронически повышенные уровни инсулина могут активировать воспалительные пути, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, которые обуславливают воспалительные процессы в ткани ПЖ [11]. Также повышенный уровень инсулина усиливает действие ДГТ, что ведет к гиперплазии ткани ПЖ. Тиреоидные гормоны действуют на различные клеточные процессы, включая рост, дифференцировку и апоптоз клеток ПЖ [12]. Нарушение данных процессов может способствовать хронизации воспаления, а также повышению проницаемости клеточных мембран, что облегчает проникновение патогенных микроорганизмов в ткани ПЖ, что создает условия для развития инфекционного бактериального простатита.

В совокупности данные гормональные взаимодействия создают сложную сеть патологических процессов, способствующих развитию и персистированию ХП.

Дальнейшие исследования позволят разработать более эффективные терапевтические стратегии, направленные на восстановление гормонального баланса и снижение воспалительных процессов в ПЖ, что, в свою очередь, может улучшить качество жизни пациентов, страдающих от данного заболевания.

Влияние гормональной коррекции на терапию ХП. Гормональная коррекция является компонентом комплексной терапии ХП, направленной на восстановление гормонального баланса и снижение воспалительных процессов в ПЖ. Данная терапия включает применение андрогенов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, антиэстрогенных препаратов и агонистов дофамина.

Терапия андрогенами направлена на восстановление физиологического уровня ТТ [13]. Нормализация уровня тестостерона способствует снижению выраженности воспалительных процессов, восстановлению тканевого гомеостаза предстательной железы. Однако следует отметить, что экзогенный ТТ может подавлять выработку гонадотропинов, необходимых для сперматогенеза, что может привести к снижению fertильности. Целью работы Song S.H. et al. было изучение клинических характеристик гипогонадизма, вызванного заместительной терапией ТТ, у мужчин из бесплодных пар, а также оценка влияния такого вмешательства на программы лечения бесплодия, включая вспомогательные репродуктивные технологии [14]. Ретроспективное исследование включало 20 мужчин (средний возраст 37 лет; диапазон 31–47 лет), обратившихся в центр лечения бесплодия в Сеуле (Корея) в период с января 2008 по июль 2018 года. Все пациенты ранее получали заместительный ТТ в амбулаторных клиниках по поводу эректильной дисфункции и низкого уровня тестостерона. У всех пациентов была диагностирована азооспермия, криптозооспермия или выраженная олигозооспермия ($<5\times10^6/\text{мл}$). Средняя продолжительность бесплодия составляла $16,3\pm11,6$ месяца. Гормональный профиль включал уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина и тестостерона. Анализы спермы и гормонов проводились до и после отмены заместительной терапии ТТ. На начальном этапе 8 пациентов (40%) имели азооспермию, 9 (45%) – криптозооспермию, 3 (15%) – выраженную олигозооспермию. Средний уровень ФСГ составил $0,6\pm0,4$ мМЕ/мл. Уровень ТТ – $4,8\pm2,1$ нг/мл.

После отмены ЗТТ: через медиану 8 месяцев (диапазон 2–11) уровни ФСГ увеличились до $5,2\pm2,8$ мМЕ/мл ($p<0,05$), концентрация сперматозоидов восстановилась до $49,8\pm30,5\times10^6/\text{мл}$ ($p<0,05$), подвижность сперматозоидов – с $13,7\pm20,9\%$ до $38,7\pm11,6\%$ ($p<0,05$), морфологические характеристики улучшились с $3,8\pm1,8\%$ до $4,3\pm0,9\%$ ($p>0,05$). У 8 мужчин с первоначальной азооспермией зафиксировано полное восстановление сперматогенеза.

Данное исследование демонстрирует, что применение заместительной терапии ТТ у мужчин репродуктивного возраста приводит к обратимому подавлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и вызывает выраженную супрессию сперматогенеза, что оказывает негативное влияние на эффективность программ лечения бесплодия. Учитывая высокую распространенность необоснованного назначения заместительной терапии ТТ и рост ее использования у молодых мужчин, необходимо учитывать fertильные планы пациента перед началом терапии.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как финастерид и дутастерид, используются для снижения уровня ДГТ, что приводит к уменьшению объема ПЖ и облегчению симптомов ХП [15]. Влияние данных препаратов на репродуктивную функцию требует

осторожной клинической оценки, особенно у мужчин репродуктивного возраста. Обзор Estill M.C. et al. посвящен комплексной оценке эффективности финастерида и дутастерида в лечении андрогенетической алопеции (АГА) у мужчин, а также изучению их потенциальных побочных эффектов, связанных с репродуктивной функцией, включая сексуальные дисфункции, влияние на сперматогенез и тератогенность [16]. Авторами был проведен систематический поиск в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar до апреля 2023 года. Были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и ретроспективные работы, посвященные использованию финастерида и дутастерида у мужчин с АГА.

В рандомизированном исследовании с участием 27 здоровых мужчин при приеме дутастерида в дозе 0,5 мг/сут на протяжении 52 недель зафиксировано снижение концентрации спермы на 23%, объема эякулята на 26% и подвижности сперматозоидов на 18%; у двух участников отмечалось снижение количества сперматозоидов более чем на 90% от исходных значений. Через 24 недели после отмены препарата большинство параметров нормализовалось, за исключением концентрации сперматозоидов, оставшейся сниженной на 23%. Аналогичные данные получены в исследовании на 21 участнике, где при приеме финастерида 5 мг/сут в течение 52 недель наблюдалось статистически значимое снижение объема, концентрации и подвижности спермы, подвижность сперматозоидов оставалась пониженной спустя 24 недели после прекращения терапии. В ретроспективном исследовании с участием 27 мужчин, принимавших низкие дозы финастерида и обращавшихся по поводу бесплодия, после отмены препарата регистрировалось 11,6-кратное повышение количества сперматозоидов, наиболее выраженное у пациентов с тяжелой олигозооспермией. Кроме того, в метаанализе, включившем 4495 мужчин, показано повышение относительного риска сексуальной дисфункции при приеме финастерида – 1,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,20–2,30) и дутастерида – 1,37 (95% ДИ: 0,81–2,32), статистическая значимость для дутастерида достигнута не была.

Результаты данного исследования демонстрируют, что применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы ассоциировано с дозозависимым и в большинстве случаев обратимым нарушением параметров сперматогенеза, а также с риском сексуальных побочных эффектов. В период планирования беременности терапия данными препаратами должна проводиться с осторожностью, с обязательным учетом потенциального влияния на fertильность и необходимости мониторинга сперматологических показателей.

Антиэстрогенные препараты, включая селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, ралоксифен) и ингибиторы ароматазы (анастрозол), применяются с целью восстановления баланса между андрогенами и эстрогенами [17]. Коррекция гормонального фона способствует снижению воспалительных изменений и гиперплазии тканей предстательной железы, а также может опосредованно улучшать репродуктивную функцию за счет повышения уровня эндогенного тестостерона и активации сперматогенеза [18].

Обзор Huijben M. et al. был посвящен оценке эффективности кломифена цитрата в лечении мужского бесплодия путем анализа его влияния на сперматогенез, гормональные показатели и частоту наступления беременности. Авторами был проведен систематический поиск по базам данных PubMed, EMBASE и Cochrane (до декабря 2022 года) [19].

Применение кломифена цитрата достоверно повышало концентрацию сперматозоидов: среднее увеличение составило $8,38 \times 10^6$ /мл (95% ДИ: 5,17–11,59; $p < 0,00001$; $I^2 = 87\%$). Подвижность сперматозоидов увеличилась на 8,14% (95% ДИ: 3,83–12,45; $p < 0,00001$; $I^2 = 76\%$). Существенных изменений морфологии сперматозоидов не отмечено ($\Delta = 2,59\%$; 95% ДИ: 0,98–6,17; $p = 0,15$; $I^2 = 42\%$). Гормональный профиль также изменился: уровень общего ТТ увеличился с 13,81 до 25,78 нмоль/л (средняя разница (СР) = 2,05; 95% ДИ: 1,65–2,44; $p < 0,00001$; $I^2 = 59\%$), ФСГ – с 5,93 до 13,26 мМЕ/мл ($\Delta = 10,32$; 95% ДИ: 5,59–15,05; $p < 0,0001$; $I^2 = 83\%$), ЛГ – с 6,17 до 14,13 мМЕ/мл ($\Delta = 10,06$; 95% ДИ: 5,55–14,57; $p < 0,0001$; $I^2 = 92\%$), эстрадиол – с 18,67 до 45,31 пг/мл (СР = 2,04; 95% ДИ: 1,03–3,05; $p < 0,0001$; $I^2 = 85\%$). Частота наступления беременности, указанная в 10 исследованиях, составила в среднем 17% (диапазон: 0–40%) в течение 3–12 месяцев терапии. Побочные эффекты были зарегистрированы в 2–27% случаев (головная боль, гинекомастия, головокружение, изменения настроения); серьезные осложнения и опухоли яичек не выявлены.

Данная работа демонстрирует, что кломифена цитрат достоверно повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов у мужчин с бесплодием, улучшает гормональный профиль и имеет благоприятный профиль безопасности.

Перспективы и будущие направления исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на углубленное изучение взаимосвязи между гормональным дисбалансом и репродуктивной функцией у мужчин с ХП. Приоритетным направлением является установление клинически значимых пороговых значений уровней андрогенов, эстрогенов и пролактина, при отклонении которых возрастает риск развития воспалительных и гиперпластических процессов в ткани предстательной железы, а также нарушений сперматогенеза и половой функции.

Особое значение приобретает разработка надежных методов динамического мониторинга гормонального профиля, позволяющих объективно оценивать не только степень выраженности эндокринных нарушений, но и эффективность проводимой терапии с точки зрения восстановления fertильности. Важной задачей остается выявление подгрупп пациентов, у которых коррекция гормонального статуса может привести к клинически значимому улучшению параметров спермограммы, либидо и качества жизни.

Перспективным направлением является формирование персонализированных схем гормональной терапии, основанных на патогенетически обоснованной комбинации андрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и агонистов дофаминовых рецепторов. Применение данных препаратов на ранних стадиях заболевания может не только замедлить прогрессирование воспалительных изменений в предстательной железе, но и способствовать восстановлению репродуктивного потенциала. Эффективность таких подходов требует подтверждения в рамках рандомизированных клинических исследований с включением оценки репродуктивных исходов в качестве одного из ключевых параметров.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современных исследований свидетельствует о том, что гормональный дисбаланс играет основную роль в патогенезе ХП, оказывая комплексное влияние не только на воспалительные и гиперпластические процессы в ПЖ, но и на репродуктивную функцию мужчин. Нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов

способствует активации провоспалительных цитокинов, ремоделированию ткани ПЖ и ухудшению параметров спермограммы. Повышение уровня пролактина усугубляет указанные процессы за счет подавления гонадотропной активности гипофиза и снижения выработки тестостерона, что негативно влияет на либидо, эректильную функцию и сперматогенез.

Современные гормонально-ориентированные подходы к лечению ХП демонстрируют потенциал не только в отношении купирования урологических симптомов, но и в восстановлении репродуктивной функции. Назначение андрогенной терапии способствует снижению воспаления, однако может вызывать обратимую супрессию сперматогенеза при недостаточном контроле гипофизарно-гонадной оси. Применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы позволяет добиться уменьшения объема предстательной железы и облегчения симптомов, однако сопровождается рисками дозозависимого снижения параметров спермы и сексуальных побочных эффектов. Подобные эффекты, как правило, обратимы, однако требуют мониторинга, особенно у пациентов с репродуктивными планами.

Антиэстрогены, включая селективные модуляторы рецепторов и ингибиторы ароматазы, обладают способностью восстанавливать баланс между андрогенами и эстрогенами, что подтверждается улучшением сперматогенеза и гормонального профиля у мужчин с идиопатическим бесплодием. Использование кломифена цитрата показало статистически достоверное улучшение подвижности и концентрации сперматозоидов, а также повышение уровня тестостерона и гонадотропинов, что делает данный препарат перспективным для лечения пациентов с сопутствующим гипогонадизмом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных данных показал, что нарушения гормонального баланса являются значимым фактором в развитии ХП, инициируя воспалительные и гиперпластические изменения в ткани ПЖ, а также влияя на репродуктивную функцию. Коррекция уровня андрогенов, эстрогенов и пролактина демонстрирует перспективность в снижении воспаления и улучшении функционального состояния ПЖ. Гормональная терапия с использованием андрогенов, антиэстрогенов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и агонистов дофаминовых рецепторов демонстрирует потенциал в восстановлении fertильности, однако требует индивидуального подхода и подтверждения эффективности в масштабных клинических исследованиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chronic Prostatitis – What to do? *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023;2:81–82.
2. Endocrine Society clinical guidelines for prophylactic use of vitamin D. *Endosphere*. Available at: https://edu.endocrincentr.ru/novosti/klinicheskie-rekomendacii-endocrine-society-po-profilakticheskому-primeneniyu-vitamina-d?utm_source (accessed 16.12.2024).
3. Sayfetdinov S., Sadikova D., Boboev R. Diagnostic approach for chronic prostatitis. *Ekonomika i sotsium*. 2022;12-1(103):875–879.
4. Apolikhin O., Sivkov A., Komarova V., et al. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008–2017. *Experimental and clinical urology*. 2019;24–13.
5. Tyuzikov I. Chronic prostatitis as a neuro-endocrine syndrome and new potential pharmacotherapeutic options for managing of the problem. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2021;1:58–66.
6. Tyuzikov I., Grekov E. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and prospects for treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;1:90–100.
7. Brehm T.J., Trautner B.W., Kulkarni P.A. Acute and chronic infectious prostatitis in older adults. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2023;37(1):175–194.

8. Healy R, Thorne C, Manjunath A. Chronic prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *BMJ*. 2023;(383):e073908.
9. Chen L, Zhang M, Liang C. Chronic prostatitis and pelvic pain syndrome: Another autoimmune disease? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2021;69(1):24.
10. Magistrini G, Wagenlehner F.M.E., Pilatz A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urologie*. 2023;62(6):590–596.
11. Pena V.N., Engel N., Gabrielson A.T., et al. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs & Aging*. 2021;38(10):845–886.
12. Yebes A., Toribio-Vazquez C., Martinez-Perez S., et al. Prostatitis: A review. *Current Urology Reports*. 2023;24(5):241–251.
13. Shakur A., Hames K., O'Shea A., et al. Prostatitis: imaging appearances and diagnostic considerations. *Clinical Radiology*. 2021;76(6):416–426.
14. Song S.H., Sung S., Her Y.S., et al. Misuse of testosterone replacement therapy in men in infertile couples and its influence on infertility treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(4):173–177.
15. Pattabiraman G., Engel G., Osborn C.V., et al. Efficacy of Targeted Mast Cell Inhibition Therapy in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Urology*. 2023;180:200–208.
16. Estill M.C., Ford A., Omeira R., et al. Finasteride and Dutasteride for the Treatment of Male Androgenetic Alopecia: A Review of Efficacy and Reproductive Adverse Effects. *Georgetown Medical Review*. 2023;7:1.
17. Paffenholz P., Votteler S., Nazari S., et al. Efficacy of the Oestrogen Antagonist Tamoxifen on Sperm Parameters in Patients with Idiopathic Oligoagthenoteratozoospermia. *Urologia Internationalis*. 2019;103(1):108–115.
18. Zaidi N., Thomas D., Chughtai B. Management of chronic prostatitis (CP). *Current Urology Reports*. 2018;19(11):88.
19. Huijben M., Huijsmans R.L.N., Lock M.T.W.T., et al. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023;11(3):529–541.



Miofolic



1 саше в день
в течение 3-6 месяцев

Содержание 1 саше Миофолик:

Мио-инозитол – 1500 мг

Фолиевая кислота 4-го поколения – 200 мкг

Кальций – 62 мг

Витамин B12 – 2,5 мкг

**РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Производитель: Эфферта Сп. з. о.о.

Заявитель: Представительство частной компании с ограниченной ответственностью

"Amaxa LTD" (Великобритания) в Республике Беларусь. СГР № АМ.01.48.01.003.Р.000048.02.23 от 24.02.2023 г.



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.15.5.014>



Иванишкина-Кудина О.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Back-up, или роль мио-инозитола в сохранении фертильности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 11.08.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Изучены литературные данные о проблеме сохранения фертильности у женщин молодого репродуктивного возраста и роль препараторов мио-инозитола в терапии нарушений овуляции. Представлен обзор современных подходов к негормональному лечению нарушений менструального цикла, терапевтическим вопросам применения препаратов на основе мио-инозитола.

Ключевые слова: мио-инозитол, нарушения овуляции, репродуктивный возраст

Ivaniskina-Kudina O.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Back-up, or the Role of Myo-Inositol in Maintaining Fertility

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The article examines the literature data on the problem of fertility preservation in women of young reproductive age and the role of myo-inositol preparations in the treatment of ovulation disorders. It presents an overview of modern approaches to non-hormonal treatment of menstrual disorders, therapeutic issues of using myo-inositol-based medications.

Keywords: myo-inositol, ovulation disorders, reproductive age

■ ВВЕДЕНИЕ

Поздний возраст первой беременности, снижение паритета родов и отложенное родительство являются ключевыми вопросами и проблемами демографической ситуации во многих европейских странах. Нарушения менструального цикла, снижение фертильности, первичное и вторичное бесплодие без явных причин и позднее принятие решения о планируемой беременности становятся все более частым поводом для обращения к врачам – гинекологам и репродуктологам. Надежда на то, что вспомогательные репродуктивные технологии в современном мире являются гарантом беременности, несмотря ни на что, все прочнее закладывается в сознании современного молодого поколения.

Однако качество и возможности гонадных резервов не безграничны. Современная социально-экономическая жизнь, огромное количество внешних воздействий, социальный джетлаг и наличие к репродуктивному возрасту большого количества соматической патологии приводят к тому, что многие молодые пары, пришедшие к решению о планируемой беременности, сталкиваются с необходимостью стимулировать овуляцию, прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) и нередко к донации гонадного материала. В обзорной статье проведен анализ современных научных данных о патогенетических механизмах нарушений овуляции и фертильности и о возможности поддержки овуляторного резерва с применением современных терапевтических средств; изучены результаты применения препаратов мио-инозитола для пациентов с данными нарушениями.

■ ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ, ОВУЛЯЦИИ, РОЛЬ МИО-ИНОЗИТОЛА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения фертильности и овуляции являются симптомом огромного количества различных заболеваний: от стрессозависимых расстройств, осложнений пищевого поведения или режима, характерного для современных молодых людей, до заболеваний репродуктивной системы.

Многочисленные исследования последних лет акцентировали внимание на поиске новых молекул в качестве стимуляторов фертильности или молекул, которые могут оказывать протективное воздействие на фолликулы и гонады. Мио-инозитол – это безопасное соединение, которое принимает участие во многих ключевых сигнальных процессах организма. Основной функцией мио-инозитола является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, половым гормонам, факторам роста и катехоламинам). Инозитолзависимые белки необходимы для поддержания функционирования сердечно-сосудистой, иммунной (снижение аутоиммунных воспалительных реакций) и центральной нервной (влияние на когнитивные процессы) систем, участвуют в метаболизме глюкозы (в сигнальном каскаде инсулина), синтезе гонадотропинов, а следовательно, они оказывают положительное воздействие на фертильность.

■ МИО-ИНОЗИТОЛ И ЕГО РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ ОРГАНИЗМА, СВЯЗАННЫХ С РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ

На сегодняшний день известно, что в клеточных мембранах инозитол находится в виде фосфатидил-мио-инозитола и является предшественником инозитол-трифосфата, который, играя роль вторичного мессенджера, регулирует деятельность таких гормонов, как инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), катехоламины. Инозитолы представляют собой семейство шестичленных карбоциклических полиспиртов с 9 возможными стереоизомерами, среди которых наиболее значимыми для практического применения являются мио-инозитол и D-хиро-инозитол. Мио-инозитол представляет собой наиболее распространенный изомер инозитола у млекопитающих, и он обычно обнаруживается почти в каждой ткани, особенно в мозге, крови, жире, почках, легких, яичниках и яичках, где он участвует в нескольких клеточных путях. D-хиро-инозитолы являются вторым наиболее представленным изомером, который обычно обнаруживается как второй по количеству и значимости компонент почти во всех тканях. Более высокое соотношение мио-инозитолов/D-хиро-инозитолов регистрируется в тканях, требующих большого количества энергии, а более низкие соотношения – в тканях, где глюкоза в основном хранится в виде гликогена.

В организме человека более 95% инозитолов находятся в форме мио-инозитола, который является депо инозитолов. Из мио-инозитола происходит синтез упоминаемых ранее инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, в частности D-хиро-инозитола (аналог оптического изомера инозитола). Последний синтезируется из мио-инозитола посредством специального фермента эпимеразы и участвует в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина. В клетках, отвечающих за депонирование гликогена (печень, мышцы, жировая ткань), отмечается высокое содержание D-хиро-инозитола, в то время как в клетках мозга и сердца преобладает мио-инозитол, поскольку они требуют значительно более быстрого усвоения глюкозы.

Соотношение мио-инозитол/D-хиро-инозитол является тканеспецифическим. В яичниках (фолликулярной жидкости) здоровых женщин оно составляет 100:1 и значимо нарушается, например, у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – 0,2:1. При этом в репродуктивных органах, таких как яичник, мио-инозитол регулирует поглощение глюкозы и участвует в сигнализации ФСГ, в то время как D-хиро-инозитолу отводится роль в процессе инсулин-опосредованного синтеза андрогенов. Уменьшение соотношения мио-инозитол/D-хиро-инозитол, в свою очередь, может способствовать ухудшению качества ооцитов у пациенток с СПКЯ. Являясь компонентом клеточных мембран, мио-инозитол играет важную роль в клеточном морфогенезе и цитогенезе, синтезе липидов, поддержании структуры клеточных мембран и клеточном росте.

■ УЧАСТИЕ МИО-ИНОЗИТОЛА В РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Выступая в организме передатчиком сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция, сигнала от рецептора инсулина, мио-инозитол участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови, а также модуляции активности

нейротрансмиттеров. Опосредованное действие и регуляция нейротрансмиттеров в гормональной оси оказывают влияние на синтез гонадотропных гормонов, гормонов гипофиза и яичников, регулируют менструальный цикл. Специфические воздействия инозитола на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Во время физиологического менструального цикла сигналы от оси гипоталамус – гипофиз – гонады способствуют прогрессированию фолликулогенеза посредством стимуляции ФСГ и ЛГ. Синергическая активность этих двух гонадотропинов регулирует работу гонад как у мужчин, так и у женщин. У женщин выработка и поддержание должного уровня ФСГ обеспечивают полноценность менструального цикла, позволяя циклу войти в фолликулярную фазу. Уровень ФСГ остается низким до овуляции, когда он повышается, показывая самый высокий пик, который резко падает с окончанием овуляции. Мио-инозитол участвует в обоих этих сигнальных путях. Выработка инозитолфосфата запускается только при повышенном уровне ФСГ, что указывает на важность инозитола непосредственно перед овуляцией и во время нее. В тeca-клетках рецептор к ЛГ работает аналогичным образом.

Нарушения обмена инозитолов приводят к инсулинерезистентности, резистентности клеток к гонадотропин-рилизинг-гормону, ФСГ и ЛГ, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов. Однозначно установлено, что повышение концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости в предовуляторный и овуляторный периоды необходимо для полноценного созревания фолликулов и является одним из достоверных маркеров качества ооцитов. Также инозитолзависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки при подготовке к успешной активации клетки в момент оплодотворения. В многочисленных исследованиях, посвященных проблеме ВРТ, были обнаружены положительные и значимые корреляции между концентрациями мио-инозитола и сегментацией оплодотворенных яйцеклеток. Введение мио-инозитола женщинам, которые проходили циклы ЭКО, давало возможность уменьшать дозу рекомбинантного ФСГ и продолжительность его введения. При этом улучшалось качество ооцитов и эмбрионов, а также повышалась скорость имплантации, что доказывает терапевтическую значимость препаратов мио-инозитола. Более того, предполагаемый дефицит мио-инозитола в яичниках может способствовать нарушению действия ФСГ и повышенному риску развития синдрома гиперстимуляции яичников.

■ ЗНАЧЕНИЕ ИНОЗИТОЛОВ ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Помимо глюкозозависимых клеточных и центральных механизмов действия непосредственно на менструальный цикл, инозитолы являются важными молекулами для поддержания физиологической беременности. Изучение производных мио-инозитола выявило их взаимодействие со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. В частности, мио-инозитол может предотвратить возникновение дефектов нервной трубы и возникновение гестационного сахарного диабета, влияя на исход беременности. Дисбаланс инозитола может привести к снижению fertильности или осложнениям беременности. В зоне особого риска по развитию осложнений беременности находятся женщины с гестационным сахарным диабетом, нарушениями жирового

обмена, метаболическими нарушениями, т. е. с состояниями, в которых изначально прослеживается дефект рецепторного взаимодействия или недостаточность мио-инозитола. Уровень инсулина может сильно изменяться во время беременности (у большей части беременных женщин развивается резистентность к инсулину), что обычно приводит к перепроизводству инсулина для снижения уровня глюкозы в крови и к развитию метаболических изменений в организме женщины, нарушению регуляции роста плода. Однако в некоторых случаях такой компенсаторный механизм не работает. В результате уровень инсулина остается низким, а уровень глюкозы в крови оказывается выше безопасного порога, и развивается гестационный сахарный диабет. Высокий уровень глюкозы в крови матери подавляет плацентарную экспрессию ферментов, ответственных за транспорт и синтез мио-инозитолов, это, в свою очередь, снижает продукцию мио-инозитолов у плода и замедляет их транспорт от матери к плоду, изменяя также уровень инозитола у ребенка. Предполагается, что плацентарный мио-инозитол может играть защитную роль против проадипогенных эффектов повышенной гликемии и что измененный пул инозитолов у плода способен привести к нарушению сигнализации инсулина, вызывая макросомию, или развитие крупного плода. Однако главным риском и страхом гестационного диабета является грозное акушерское состояние – эклампсия.

■ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИО-ИНОЗИТОЛА СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ БЕЛКАМИ, УЧАСТВУЮЩИМИ В РАЗВИТИИ ЭМБРИОНА

Несмотря на многолетние исследования, современные методы профилактики и скрининговые возможности, поддерживаемые государством и системой здравоохранения, в настоящее время до 0,5% беременностей заканчиваются плодом с дефектами нервной трубы, такими как *spina bifida* и другие, среди этиологических факторов развития которых генетические аспекты занимают лидирующее место. Многие из привычных постулатов репродуктивной медицины также претерпели изменения в последние десятилетия. Так, для профилактики развития у плода дефектов закрытия нервной трубы назначение фолатов в настоящее время является «золотым стандартом». Однако некоторые дефекты нервной трубы являются резистентными к фолатам и не реагируют на прием, в результате некоторая часть беременных женщин, несмотря на прием фолатов, остается в зоне риска по развитию пороков у плода. Такие ситуации требуют другого подхода к профилактике осложнений беременности. Вследствие того, что мио-инозитол является синергистом фолиевой кислоты, комбинация этих микронутриентов наиболее перспективна в лечении женщин с СПКЯ и ановуляцией. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление. Мио-инозитол, воздействуя на процессы метилирования ДНК посредством инозитолзависимых белков (аденозилгомоцистеина-2, Сa/интегринсвязывающего белка-1, метил-СрG-связывающего белка-2), является природным синергистом фолатов, ионов железа, витамина РР и пантотеновой кислоты [10]. Ряд клинических исследований показывают, что добавление мио-инозитола может предотвратить возникновение дефектов нервной трубы в случае дефицита инозитола или резистентности к фолиевой кислоте.

■ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИО-ИНОЗИТОЛОВ

Современные фармацевтические направления для восстановления фертильности включают большое количество предлагаемых препаратов, среди которых, помимо общепринятой в рекомендациях фолиевой кислоты и других, встречаются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы ароматазы, но они нередко имеют противопоказания и побочные эффекты, такие как боли в животе, усталость, приливы или тошнота. Нередко злоупотребление включением большого количества препаратов на этапе прегравидарной подготовки оказывает дополнительную экономическую и психологическую нагрузку на женщину и приводит к отказу от предлагаемых схем ведения.

Мио-инозитол играет решающую роль в фертильности и поддержке физиологической беременности. Как вторичный посредник гонадотропинов и инсулина он гарантирует правильное развитие ооцитов и прогрессирование эмбриогенеза. Имеющиеся данные показывают, что добавление мио-инозитола повышает вероятность достижения беременности и снижает возможность материнских осложнений и неблагоприятных неонатальных исходов. В частности, при проведении прегравидарной подготовки и в период планирования беременности мио-инозитол, как было доказано, приводит к овуляции и восстанавливает физиологический менструальный цикл у бесплодных женщин, особенно у тех, у кого есть СПКЯ. В исследованиях S. Gerli и соавт. продемонстрировано, что у пациенток, принимавших препарат, содержащий мио-инозитол и фолиевую кислоту, овуляция восстановилась в 82% случаев, тогда как у пациенток, получавших плацебо, этот показатель составил всего 63%. По данным V. Unfer и соавт., у 70% пациенток, принимавших препарат, содержащий мио-инозитол, после 16 недель лечения появились регулярные менструальные циклы, что существенно больше, чем у пациенток, получавших плацебо (13%) [15]. E. Raffone и соавт. [16] в ходе исследования сравнивали эффективность приема препарата, содержащего мио-инозитол (2000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с фолиевой кислотой (200 мкг/сут), и препарата метформин (1500 мг/сут) у женщин с СПКЯ.

Более того, добавление мио-инозитола также полезно для женщин, проходящих ВРТ, по причине улучшения качества ооцитов и эмбрионов. Во время беременности мио-инозитол снижает риск измененных метаболических состояний, таких как ГСД, которые могут привести к выкидышам или мертворожденным детям. Мио-инозитолы, по-видимому, снижают риск ДНТ у женщин с резистентностью к фолатам.

По данным клинических исследований, оптимальные результаты терапии мио-инозитолом достигаются при комплексном подходе:

- регулярный прием в рекомендованных дозировках (3–4 г в сутки);
- длительность курса от 3 до 6 месяцев;
- сочетание с правильным образом жизни;
- контроль гормональных показателей в динамике.

Метаанализ клинических исследований показывает, что использование мио-инозитола характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью (более 90% пациентов), возможностью длительного применения, совместимостью с другими методами лечения. Включение мио-инозитола в программу подготовки к ЭКО способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, согласно данным проспективных рандомизированных контролируемых исследований, мио-инозитол улучшает качество не только женских,

но и мужских гамет. Ключевой механизм действия мио-инозитола подтвержден в нескольких клинических исследованиях с участием большого числа женщин.

Миофолик (Amaxa Ltd, Великобритания) – это инновационный комплекс для улучшения репродуктивной функции женщины и нормализации баланса гормонов на всех этапах подготовки к беременности, а также для ее дальнейшего здорового течения. Миофолик содержит большую терапевтическую дозировку мио-инозитола в 1 саше и активную форму фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат. Эта форма отличается 100% биодоступностью, независимо от наличия мутации гена MTHRR (полиморфизм C677T), из-за которой усвоение фолатов из пищи невозможно. Данная активная форма чрезвычайно важна именно для пациенток с СПКЯ, у которых указанный генный полиморфизм наблюдается в 4 раза чаще, чем в целом в популяции (30–40% населения имеют мутацию гена MTHRR). Витамин B₁₂ в составе Миофолик улучшает усвоение фолиевой кислоты и действует в синергизме с ней, а также предотвращает риск развития дефицита витамина B₁₂ и обладает нейропротективным воздействием, способствуя повышению концентрации внимания и памяти, снижению раздражительности. Витамин B₁₂ активно применяется для профилактики невынашивания беременности и дефектов нервной трубы плода. Кальция лактат участвует в процессах деления и дифференцировки тканей.

Следует также отметить удобство применения водорастворимой формы препарата Миофолик, особенно важное для беременных, что повышает комплаентность, а значит, и эффективность лечения.

В Миофолик компоненты работают в синергизме – комбинации мио-инозитола с метилфолатом, витамином B₁₂ и кальция лактатом. Использование Миофолик 2 саше в день восстанавливает нормальный обмен веществ в организме (снижает резистентность к инсулину и компенсаторную гиперинсулинемию), что приводит к восстановлению нормальных гормональных параметров и в результате к возобновлению овуляции и менструаций, т. е. нормализации менструального цикла. Миофолик восстанавливает овуляцию и повышает частоту наступления беременности, а также частоту оплодотворений и качество эмбрионов в программах ВРТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире актуально такое понятие, как отложенная фертильность, и, соответственно, возрастает интерес исследователей к изучению влияния антропогенных химических веществ на репродуктивную систему человека (влияние неблагоприятных экологических факторов внешней среды на фертильность человека, прежде всего на качество гамет, – в сфере интересов репродуктивной медицины) и возможностей сохранения фертильности и качества репродуктивного материала. Применение обладающего широким спектром действия мио-инозитола для неспецифической детоксикационной терапии является перспективным элементом подготовки к программам ВРТ. В результате многочисленных исследований выявлено положительное влияние мио-инозитола на состояние репродуктивной системы пациенток с СПКЯ, страдающих бесплодием, а также на качество гамет и эмбрионов. Вместе с тем схемы назначения препарата, содержащего мио-инозитол, клинически эффективная длительность применения, а также возможности комбинации с другими препаратами – это вопросы, которые активно изучаются и будут далее изучаться.

Использование в комплексной терапии инновационного БАД Миофолик 2 саше в день приводит к нормализации цикла, восстанавливает овуляцию, повышает частоту наступления беременности, улучшает прогнозы нормального протекания беременности у женщин из групп риска и снижает акушерские и перинатальные потери. Благодаря положительному влиянию на репродуктивную функцию составляющих комплекса Миофолик, следует продолжать его прием и после наступления беременности с целью снижения риска выкидыша на ранних сроках, развития гестационного сахарного диабета и преэклампсии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bertuccio P, Tavani A, Gallus S, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;134:67–72.
2. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric: the Journal of the International Menopause Society.* 2014;17(3):242–246. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.860115>
3. Vol'ff M fon, Shtute P. (2017) *Ginekologicheskaya endokrinologiya i reproduktivnaya meditsina.* Pers nem. pod obshch. red. Andreevoi EN. M.: MEDprecs-inform. (In Russ.).
4. Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA, et al.; National ART Surveillance System Group. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology.* 2014;123(2 Pt 1):239–247. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000106>
5. Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, et al. Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Human Reproduction.* 2012;27(6):1357–1367. <https://doi.org/10.1093/humrep/des037>
6. Hrabovszky E, Liposits Z. Afferent Neuronal Control of Type-I Gonadotropin Releasing Hormone Neurons in the Human. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:130–149.
7. Smith AS, Lieberwirth C, Wang Z. Behavioral and physiological responses of female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) to various stressful conditions. *Stress.* 2013;16(5): 531–539.
8. Naumova EA, Sandulescu T, Bochnig C, et al. Dynamic changes in saliva after acute mental stress. *Sci Rep.* 2014;4:4884.
9. Widanarko B, Legg S, Devereux J, et al. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences. *Appl Ergon.* 2014;pii:S0003-6870(14)00105-7.
10. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, et al. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66–81.
11. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheild JL, et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbance in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod.* 2010;25(2):491–503.
12. Micklesfield LK, Hugo J, Johnson C, et al. Factors associated with menstrual dysfunction and self-reported bone stress injuries in female runners in the ultra- and half-marathons of the Two Oceans. *Br J Sports Med.* 2007;41(10):679–83.
13. Bazarganipour F, Ziae S, Montazeri A, et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11(1):141–150.
14. Casarini L, Santi D, Brigante G, et al. Two hormones for one receptor: Evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr. Rev.* 2018;39:549–592. doi: 10.1210/er.2018-00065
15. Cogram P, Hynes A, Dunlevy LP, et al. Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13:7–14. doi: 10.1093/hmg/ddh003
16. Unfer V, Dinicolli S, Laganà AS, et al. Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7157. doi: 10.3390/ijms21197157
17. National Institutes of Health. Available online: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/gestational> (accessed on 15 January 2021)
18. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, et al. Neural tube closure: Cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development.* 2017;144:552–566. doi: 10.1242/dev.145904
19. Goel M, Azev VN, d'Alarcao M. The biological activity of structurally defined inositol glycans. *Future Med. Chem.* 2009;1:95–118. doi: 10.4155/fmc.09.6
20. Islam SMA, Patel R, Acevedo-Duncan M. Protein Kinase C- ζ stimulates colorectal cancer cell carcinogenesis via PKC- ζ /Rac1/Pak1/ β -Catenin signaling cascade. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2018;1865:650–664. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.002



Маджарова О.А.¹ , Тишуро娃 Т.В.¹, Эйдельштейн И.А.², Абельская И.С.¹,
Карпов И.А.³, Романов А.В.², Козлов Р.С.²

¹ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами
Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Смоленского
государственного медицинского университета, Смоленск, Россия

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинический случай неуспеха терапии персистирующей микоплазменной инфекции, обусловленной *Mycoplasma genitalium*, с выявленной лекарственной устойчивостью к макролидам и фторхинолонам

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Маджарова О.А.; сбор материала, редактирование – Тишуро娃 Т.В.; концепция и дизайн исследования, обработка данных – Эйдельштейн И.А.; анализ материала – Романов А.В.; концепция и организация проекта – Козлов Р.С., Абельская И.С., Карпов И.А.

Подана: 25.08.2025

Принята: 06.10.2025

Контакты: o.madzharova@mail.ru

Резюме

Mycoplasma genitalium является патогеном, принадлежащим к группе возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет специфических симптомов и сопровождается такими заболеваниями, как уретрит у лиц обоих полов, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, также не исключена вероятность осложнения течения беременности и родов. На сегодня *Mycoplasma genitalium* отнесена к возбудителям с потенциальной лекарственной устойчивостью. Формирование нуклеотидных замен в V домене пептидилтрансферазной петли 23S рРНК и в областях, определяющих устойчивость ко фторхинолонам (QRDR) *parC* и *gyrA*, лежит в основе механизмов резистентности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Терапия, ориентированная на резистентность, с использованием молекулярно-генетического тестирования для выявления маркеров устойчивости к антибиотикам демонстрирует наилучшие показатели излечения. Впервые в Минске был выявлен случай неуспешной терапии микоплазменной инфекции, обусловленной *Mycoplasma genitalium*, с выявленной лекарственной устойчивостью к макролидам и фторхинолонам. Причиной устойчивости к антибиотикам стали мутации в виде нуклеотидных замен в позиции A2059G V домена в гене 23S рРНК и S80I (Ser-80-Ile) в гене *parC* области QRDR.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, фторхинолоны, макролиды, резистентность, антибактериальные препараты, мутации, 23S рРНК, QRDR *parC*

Majarova O.¹ , Tishurova T.¹, Eidelstein I.², Abelskaya I.¹, Karpov I.³, Romanov A.², Kozlov R.²

¹ Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

A Clinical Case of Treatment Failure of Persistent *Mycoplasma* Infection Caused by *Mycoplasma genitalium* with Identified Drug Resistance to Macrolides and Fluoroquinolones

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing of the text – Majarova O; collection of material, editing – Tishurova T.; the concept and design of the study, processing – Eidelstein I.; analysis of material – Romanov A.; concept and organization of the project – Kozlov R., Abelskaya I., Karpov I.

Submitted: 25.08.2025

Accepted: 06.10.2025

Contacts: o.madzharova@mail.ru

Abstract

Mycoplasma genitalium is a pathogen belonging to the group of sexually transmitted infection pathogens. The clinical picture of mycoplasma infection has no specific symptoms and is accompanied by such diseases as urethritis in both sexes, inflammatory diseases of the pelvic organs in women, and the likelihood of complications during pregnancy and childbirth is also possible. At present, *Mycoplasma genitalium* is classified as a pathogen with potential drug resistance. The formation of nucleotide substitutions in the V domain of the peptidyl transferase loop of 23S rRNA and in the regions determining resistance to fluoroquinolones (QRDR) *parC* and *gyrA* underlies the mechanisms of microorganism resistance to antibacterial drugs. Resistance-oriented therapy using molecular genetic testing for the detection of antibiotic resistance markers demonstrates the best cure rates. For the first time in Minsk, a case of unsuccessful therapy of mycoplasma infection caused by *Mycoplasma genitalium* with identified drug resistance to macrolides and fluoroquinolones was detected. The cause of antibiotic resistance was mutations in the form of nucleotide substitutions in the position A2059G of the V domain in the 23S rRNA gene and S80I (Ser-80-Ile) in the *parC* gene of the QRDR region.

Keywords: *Mycoplasma genitalium*, fluoroquinolones, macrolides, resistance, antibacterial drugs, mutations, 23S rRNA, QRDR *parC*

■ ВВЕДЕНИЕ

Mycoplasma genitalium (MGE) является патогеном, принадлежащим к группе возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Клиническая картина микоплазмоза сопровождается такими заболеваниями, как уретрит у лиц обоих полов [1], воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, а также не

исключена вероятность осложнения течения беременности и родов [2, 3]. Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет специфических симптомов. Таким образом, схожесть микоплазмоза с проявлениями синдрома инфекций, передающихся половым путем, демонстрирует важность определения этиологического фактора и выбора стратегии лечения. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечают, что одним из серьезных факторов, препятствующих уменьшению бремени ИППП в мире, является лекарственная устойчивость этих инфекций. В рамках Глобальной стратегии сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. разработаны цели, нормы и стандарты в области профилактики, диагностики и лечения ИППП [4].

Важную роль в диагностике и терапии инфекции *M. genitalium* занимает применение молекулярно-генетических методов. Метод амплификации нуклеиновых кислот является единственным рекомендованным и широкодоступным в лабораторной практике способом идентификации MGE [5]. В Республике Беларусь диагностика *M. genitalium* основывается на применении метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленного на выявление специфического фрагмента дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя [6]. Активное внедрение данного направления лабораторной диагностики в учреждениях дерматовенерологического профиля позволило повысить выявляемость микоплазмоза и определить его место в общей структуре ИППП по стране [7]. В анализе данных статистической отчетности кожно-венерологических учреждений Республики Беларусь за 2010–2019 гг. отмечено увеличение количества случаев инфекции *M. genitalium* на 63,8% [7].

MGE является облигатным патогеном, при выявлении которого требуется назначение антибактериальной терапии [8]. У *M. genitalium* отсутствует клеточная стенка, поэтому антибиотики, воздействующие на биосинтез клеточной стенки (такие как β -лактамы, включая пенициллины и цефалоспорины), неэффективны против этого микроорганизма. Таким образом, ввиду особенностей биологии микроорганизма эрадикационные схемы включают в себя три группы антибиотиков: тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [8]. В Республике Беларусь в случае установленного инфицирования *M. genitalium* врачам-специалистам предложено в качестве стартовой терапии использовать доксициклин (внутрь по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием – 200 мг) 7–10 дней) или азитромицин (внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день 5–7 дней) [6].

На сегодня специалисты ВОЗ отнесли *M. genitalium* к возбудителям с потенциальной лекарственной устойчивостью [4, 9]. За последнее время накоплено немало клинико-эпидемиологических данных и экспериментальных результатов, свидетельствующих об актуальности этой проблемы для многих зарубежных стран [10–13]. Доказано, что в основе резистентности MGE к антибактериальным препаратам ряда макролидов лежат генетические механизмы, такие как формирование нуклеотидных замен в V домене пептидилтрансферазной петли 23S rPHK (Bisssessor et al., 2015). Обнаружение любого из однокарбонатных полиморфизмов (SNP), связанных с резистентностью к макролидам, является высокопрогностическим признаком неэффективности азитромицина [5, 10–12, 14]. Аналогичные механизмы резистентности выявлены к препаратам фторхинолонового ряда [3, 15–17]. Случаи неэффективности и повышения минимальной ингибирующей концентрации моксифлоксацина описаны при выявлении полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNP) в областях,

определяющих устойчивость к фторхинолонам (QRDR) *parC* и *gyrA* у *M. genitalium* [16, 17]. Учитывая сложившуюся ситуацию роста уровня и распространения генетических маркеров резистентности к антибактериальным препаратам MGE [15], а также случаи сопряженной множественной лекарственной устойчивости к макролидам и фторхинолонам, ученые и клиницисты вынуждены решать новые задачи в подходах к терапии инфекции *M. genitalium*. В зарубежных руководствах, посвященных вопросам диагностики и терапии микоплазмоза, обусловленного MGE, предлагаются новые стратегии в назначении эрадикационных схем [5, 13]. Актуальной в большинстве стран стала терапия, ориентированная на резистентность, с использованием молекулярно-генетического тестирования для выявления маркеров устойчивости к антибиотикам [5, 13]. Так, в Европейское руководство (2021 г.) по ведению инфекций, вызванных *M. genitalium*, внесены следующие рекомендации: «В связи с широким распространением в Европе резистентности *M. genitalium* к макролидам все положительные образцы с *M. genitalium* должны быть протестированы на наличие мутаций устойчивости к макролидам» [5]. В Руководстве по лечению заболеваний, передаваемых половым путем (2021 г.), разработанном Центром по контролю и профилактике заболеваний США, предлагаются схемы терапии *M. genitalium* с учетом возможностей тестирования на устойчивость к макролидам. Также в данном документе подчеркивается, что терапия, ориентированная на резистентность, продемонстрировала показатели излечения >90% [13].

В подтверждение значимости определения статуса антибиотикорезистентности в вопросах выбора тактики назначения антибактериальных препаратов к рассмотрению предлагается клинический случай. Он демонстрирует причинно-следственные связи между генетическим профилем и фенотипической резистентностью микроорганизма, приведшие к неудачам в терапии и, как следствие, к персистенции *M. genitalium*-инфекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить осведомленность врачей-специалистов в вопросах диагностики и лечения пациентов с *M. genitalium*-инфекцией. Показать значимость проведения молекулярно-генетического тестирования на выявление маркеров резистентности к антибактериальным препаратам *M. genitalium* для достижения полного клинического ответа (отсутствие клинических проявлений и элиминация возбудителя).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка К., 27 лет, обратилась к врачу-гинекологу отделения женского здоровья Государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (далее – Центр) 23.11.2023 с жалобами на проблемы в терапии микоплазменной инфекции, обусловленной *M. genitalium*. Из анамнеза заболевания известно, что четыре месяца назад был незащищенный половой контакт, спустя две недели после которого пациентка отмечала зуд, жжение в интимной зоне, дизурические проявления. По результатам комплексного лабораторного обследования было выявлено специфическое воспаление, обусловленное *M. genitalium*. Далее пациентка отмечает неоднократное обращение в различные медицинские учреждения города Минска к врачам-специалистам за медико-консультативной помощью. По результатам консультаций назначалась схема

антибиотикотерапии и контроль лечения спустя три недели после окончания приема препарата. Со слов пациентки, все рекомендации специалистов выполняла, после каждой сдачи анализов (ПЦР-тестирование) на контроль излечения выявлялась *M. genitalium*.

На момент обращения в Центр пациентка жалоб со стороны урогенитального тракта не предъявляла. Пройдено четыре курса терапии антибиотиками: юнидокс, суммамед, лебел, ровамицин.

Гинекологический статус. Наружный осмотр: наружные половые органы развиты правильно по женскому типу. Осмотр в зеркалах: влагалище свободное, слизистая розовая, шейка матки конической формы, слизистая шейки матки чистая. Выделения: слизисто-серозные, умеренные.

Бимануальное обследование. Уретра мягкая, безболезненная. Бартолиниевы железы не изменены. Влагалище свободное. Шейка матки 2,0 см, плотная, наружный зев закрыт. Тело матки не увеличено, плотное, безболезненное, подвижное. Придатки не увеличены в размерах. Влагалищные своды свободны.

По итогам консультации был выставлен диагноз по МКБ: A63.82 Микоплазмоз (основной) / Микоплазмоз, резистентность к антибиотикам. В целях подтверждения диагноза и определения тактики терапии был взят урогенитальный соскоб на «ФемофлорСкрин» и проведено определение генетических маркеров резистентности к антибактериальным препаратам у выделенного штамма. Назначен повторный визит к врачу после получения результатов.

Молекулярно-генетическое исследование биологического материала от пациентки проводилось в Центре на базе бактериологической лаборатории инфекционно-эпидемиологического отдела. Применялся метод ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Выделение ДНК проводили набором «Проба-НК-Плюс» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции производителя. Выявление ДНК осуществлялось при помощи наборов «ФемофлорСкрин» и «ФЕМОФЛОР II» («ДНК-Технология», Россия), предназначенных для скринингового исследования микрофлоры урогенитального тракта у женщин. Все этапы анализа проводились в соответствии с инструкцией к наборам реагентов и оборудованию. По итогам тестирования была выявлена ДНК *M. genitalium*.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ НА МАРКЕРЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ввиду того что после четырех курсов антибактериальной терапии не была достигнута эрадикация MGE, образец с ДНК был аликовтирован и заморожен при -20°C для дальнейшего тестирования на наличие генетических детерминант резистентности к макролидам и фторхинолонам.

Анализ на маркеры резистентности проводился в центральной лаборатории молекулярной диагностики (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск).

Выявление специфических мутаций устойчивости к макролидам и фторхинолонам осуществлялось с использованием модифицированного метода ПЦР-РВ с эффектом гашения флюоресценции зонда праймером [18].

Во всех образах ДНК *M. genitalium*, несущих мутации, в целях подтверждения характера нуклеотидных замен использовался метод секвенирования по Сэнгеру

соответствующих фрагментов гена с использованием наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (Life Technologies, США) [18].

По итогам тестирования было выявлено наличие мутации A2059G – позиция нуклеотидной замены V домена в гене 23S рРНК (нумерация по *E. coli*). Также была выявлена мутация, повлекшая за собой изменение аминокислоты в области QRDR (англ. Quinolone Resistance Determining Region) *parC* – вариант S80I (Ser-80-Ile).

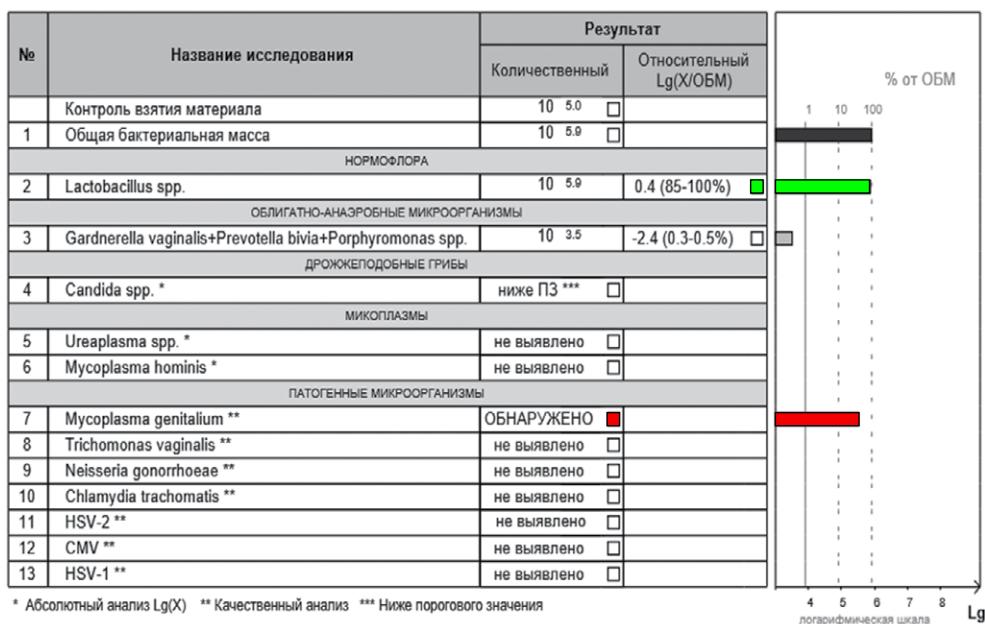
■ ОБСУЖДЕНИЕ

Бессимптомное течение инфекции *M. genitalium* у женщин – распространенное явление. Важно отметить, что, несмотря на то что инфекция протекает без явных признаков заболевания, человек при этом остается источником заражения для половых партнеров. Сопоставим клинические данные пациентки с результатами лабораторных исследований. На момент обращения пациентка не предъявляла никаких жалоб со стороны урогенитального тракта, состояние микрофлоры данного локуса находилось в нормальном, сбалансированном качественном и количественном составе. Это подтверждают результаты молекулярно-генетического тестирования по исследованию микрофлоры урогенитального тракта.

По итогам тестирования «ФемофлорСкрин» не было установлено нарушений со стороны параметров нормофлоры (*Lactobacillus spp.*) (рис. 1). Количественный показатель лактобактерий располагался в пределах нормы (>80% от общей бактериальной массы), была обнаружена ДНК *M. genitalium* (качественный анализ) (см. рис. 1).

Тестирование биологического материала при помощи набора «ФЕМОФЛОР II» также подтвердило наличие *M. genitalium* и определило ее нагрузку 5,3 (Ig, ГЭ/мл) (абсолютный анализ) (рис. 2). По итогам исследования выдано заключение: состояние микробиоты – эубиоз: доминирует нормальная микробиота, относительное количество *Lactobacillus spp.* 85,5% (*L. iners*), *Bifidobacterium spp.* <1%. Обнаружено: *Mycoplasma genitalium* (см. рис. 2).

Таким образом, по результатам обоих тестов у пациентки была выявлена *M. genitalium*, что подтверждает наличие персистирующей микоплазменной инфекции, свидетельствующей о том, что предыдущие четыре курса антибактериальной терапии оказались неэффективными и эрадикация возбудителя не произошла. Важно отметить высокий уровень комплаентности пациентки и ее заинтересованность в достижении комплексного ответа на терапию. В Республике Беларусь алгоритм терапии пациентов с *M. genitalium*-инфекцией определяется Клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем, 29.10.2009 № 1020, в котором предусмотрено применение двух групп антибактериальных препаратов: тетрациклического ряда и макролидов [6]. Как уже было отмечено ранее, стартовая монотерапия юнидоксом результатов не дала. По литературным данным, монотерапия доксициклином является рекомендованной терапией первой линии при уретрите и цервиците, но в случае *M. genitalium*-инфекции ее эффективность снижается до 30–40% [5, 13]. Несмотря на данный факт, препараты тетрациклического ряда снижают бактериальную нагрузку возбудителя на организм, тем самым опосредованно повышают ожидаемый терапевтический эффект от последующего назначения макролидов [14]. Применительно к клиническому случаю такой же эффект можно было прогнозировать от назначения макролидов (суммамеда и



* Абсолютный анализ Lg(X) ** Качественный анализ *** Ниже порогового значения

Рис. 1. Структура микробиоты урогенитального тракта у женщины по результатам тестирования набором «ФемофлорСкрин»

Fig. 1. Structure of the urogenital tract microbiota in a woman based on testing results using the FemoflorScreen kit (DNA-Technology, Russia)

ровамицина) после применения юнидокса. Поскольку в клиническом образце была выявлена мутация A2059G V домена в гене 23S rPHK MGE, излечения от применения суммамеда и ровамицина не произошло. Данный вариант мутаций проявляется фенотипической устойчивостью возбудителя к макролидам. По данным литературных источников, A2059G (нумерация по *E. coli*) является одним из распространенных вариантов нуклеотидных замен в гене 23S rPHK (Lau A. et al., 2015). Согласно рекомендациям международных руководств, посвященных *M. genitalium*-инфекции, выявление любого варианта нуклеотидного полиморфизма, связанного с резистентностью к макролидам, является высокопрогностическим признаком неэффективности данной группы препаратов и основанием для стартовой терапии фторхинолонами [5, 13]. Следует отметить, что пациенткой также был пройден курс терапии препаратом фторхинолонового ряда – лебелом. В результате тестирования клинического образца на наличие маркеров резистентности ко фторхинолонам также была выявлена мутация в гене *parC* области QRDR (вариант S80I (Ser-80-Ile)). Согласно зарубежным данным, профиль S80I (Ser-80-Ile) в гене *parC* является одним из самых распространенных вариантов с подтвержденной клинической значимостью. Таким образом, в основе неудач в терапии *M. genitalium*-инфекции лежит генетический механизм резистентности возбудителя к препаратам группы макролидов и фторхинолонов. Выявленный случай персистентной микоплазменной инфекции, обусловленной мультирезистентной MGE, является чрезвычайно сложной задачей. Перед врачом-специалистом стоит цель по достижению микробиологической эрадикации

Состояние микробиоты

	Ig, ГЭ/мл	%	Референс	1%	10%	100%
НОРМОБИОТА, общая доля		85,5%	≥ 80%			
<i>Lactobacillus</i> spp. ¹	6,1	85,5%				
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1,5	< 1%				
АЭРОБЫ, общая доля		< 1%				
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,1	< 1%				
<i>Streptococcus</i> spp. ²	—	—				
<i>Enterobacteriaceae</i>	—	—				
<i>Enterococcus</i> spp.	1,9	< 1%				
<i>Haemophilus</i> spp.	2,6	< 1%				
АНАЭРОБЫ, общая доля		< 1%				
<i>Gardnerella vaginalis</i>	—	—				
<i>Famyhessea (Atopobium) vaginæ</i>	—	—				
<i>Mobiluncus</i> spp.	—	—				
<i>Anaerococcus</i> spp.	2,1	< 1%				
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2,0	< 1%				
<i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp.	3,2	< 1%				
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	1,7	< 1%				
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	2,4	< 1%				
BVAB1/BVAB2/BVAB3	2,6	< 1%				

¹ <i>Lactobacillus</i> spp.	Ig, ГЭ/мл	Доля вида в <i>Lactobacillus</i> spp., %
<i>L.crispatus</i>	—	—
<i>L.gasseri/L.paragasseri</i>	—	—
<i>L.Jensenii/L.mulieris</i>	—	—
<i>L.iners</i>	5,2	13%

Дрожжевые грибы	Ig, ГЭ/мл	Референс
<i>Candida</i> spp.	—	< 4,0
<i>Candida albicans</i>	—	< 4,0
² Стрептококк группы В		см.прим.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	—	—

Патогены

ОБЛИГАТНЫЕ ПАТОГЕНЫ	Результат	Ig, ГЭ/мл	Референс
<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	—	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	ОБНАРУЖЕНО	5,3	—
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	—	—	—
<i>Trichomonas vaginalis</i>	—	—	—

Рис. 2. Структура микробиоты урогенитального тракта у женщины по результатам тестирования набором «ФЕМОФЛОР II»

Fig. 2. Structure of the urogenital tract microbiota in a woman based on testing results using the FEMOFFLOOR II kit (DNA-Technology, Russia)

и сдерживанию распространения возбудителя. На сегодня случаи неудач терапии описаны в зарубежной литературе [19]. Ввиду увеличивающейся проблемы роста и распространения резистентности у *M. genitalium* [4, 9, 15] экспертами предлагается терапия, ориентированная на резистентность, с использованием тестирования для выявления маркеров устойчивости [5, 13]. Согласно Европейскому руководству 2021 г., выявленный клинический случай относится к стратегии третьей линии терапии: «персистирующая инфекция *M. genitalium* после лечения азитромицином и моксифлоксацином». В ситуациях с сопряженной резистентностью экспертами предлагается расширенный курс миноциклина по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней (perorально), излечение 70%, либо доксициклина 100 мг 2 раза в день в течение

14 дней (перорально), излечение 40%. Пристинамицин по 1 г 4 раза в день в течение 10 дней (перорально), излечение 75% [5].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь в Минске выявлен случай неуспешной терапии препаратами группы макролидов и фторхинолонов микоплазменной инфекции, обусловленной мультирезистентной *M. genitalium*. Причиной устойчивости к антибиотикам стали мутации в виде нуклеотидных замен в позиции A2059G V домена в гене 23S rPHK и S80I (Ser-80-Ile) в гене parC области QRDR (Quinolone Resistance Determining Region). Терапия микоплазменной инфекции, ориентированная на выявление механизмов резистентности возбудителя, позволяет правильно определиться со стратегией назначения антибактериальных препаратов, достичь клинического излечения, микробиологической эрадикации, сдерживания распространения антибиотикорезистентности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: From Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):498. <https://doi.org/10.1128/cmr.00006-11>
2. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* Infection and female reproductive tract disease: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):418–426. doi: 10.1093/cid/civ312
3. Poteckaev NN, Kisina VI, Romanova IV, et al. Current status of *Mycoplasma genitalium* infection. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(3):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201817312>
4. Global Health Sector Strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030 (GHSS) July, 2022. ISBN: 978-92-4-005377-8. Available at: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>
5. Jensen JS, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 May;36(5):641–650. doi: 10.1111/jdv.17972
6. Clinical protocol for diagnosis and treatment of patients with sexually transmitted infections (approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 10.29.2009 No. 1020) Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-speszialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php>. Accessed July 5, 2025. (In Russ.)
7. Katsko DS, Shnipova EA. The incidence of sexually transmitted infections in the Republic of Belarus in 2010–2019. Actual problems of modern medicine and pharmacy 2020: collection of papers abstracts. LXXIV Int. scientific and practical. conf. of students and young scientists, April 15–17, 2020, Minsk / edited by A.V. Sikorsky, V.Ya. Khryshchanovich. Minsk: Belarusian State Medical University, 2020.
8. Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: a review. *Microbiology*. 2020;166(1):21–29. doi: 10.1099/mic.0.000830
9. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. ISBN 978-92-4-009346-1. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
10. De Baetselier I, Kenyon C, Vanden Berghe W, et al. An alarming high prevalence of resistance associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* in Belgium: results from samples collected between 2015 and 2018. *Sex Transm Infect*. 2020;2020-054511. doi: 10.1136/sexttrans-2020-054511
11. Hokynar K, Hiltunen-Back E, Mannonen L, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. *Int J STD AIDS*. 2018;29(9):904–907. doi: 10.1177/095464281764482
12. Tagg KA, Jeoffreys NJ, Coulldwell DL, et al. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2245–2249. doi: 10.1128/JCM.00495-13
13. Kimberly A, Wirkowski MD, Bachmann LH, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187.
14. Soni S, Horne PJ. Launch of the BASH guideline for the management of *M. genitalium* in adults. *Sex Transm Infect*. 2019 Jun;95(4):237. doi: 10.1136/sexttrans-2018-053831
15. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):1302–1314. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30154-7
16. Hamasuna R, Le PT, Kutsuna S, et al. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198355. doi: 10.1371/journal.pone.0198355
17. Murray GL, Bodiyabudu K, Danielewski J, Garland SM, Machalek DA, Fairley CK, Jensen JS, Williamson DA, Tan LY, Mokany E, Durukan D, Bradshaw CS. Moxifloxacin and Sitaflloxacin Treatment Failure in *Mycoplasma genitalium* Infection: Association with parC Mutation G248T (S83I) and Concurrent gyrA Mutations. *J Infect Dis*. 2020 Mar 2;221(6):1017–1024. doi: 10.1093/infdis/jiz550. PMID: 32031634.
18. Eidelstein IA, Romanov AV, Kozlov RS. Development of a real-time PCR assay for detection of macrolide resistance mutation in *Mycoplasma genitalium* and its application for epidemiological surveillance in Russia. *Microbial Drug Resistance*. 2023;29(3):69–77. doi: 10.1089/mdr.2022.2014.04.007
19. Zubareva LM, Eydel'shteyn IA, Romanov AV, et al. Clinical case of failure of josamycin in a patient with urethritis caused by *Mycoplasma genitalium*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(4):55–59. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-55-59

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, межстрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

І. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

ІІ. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

ІІІ. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

ІV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотации не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общезвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

Митеравел® плюс



Источник Омега-3,
витаминов
и минералов

В ПЕРИОД
ПЛАНИРОВАНИЯ
(ПОДГОТОВКИ)
БЕРЕМЕННОСТИ



ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ
(1,2,3
ТРИМЕСТРЫ)



В ПЕРИОД
КОРМЛЕНИЯ
ГРУДЬЮ



РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.

Не является лекарственным препаратом.

Не предназначена для лечения. Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



Производитель: Softgel Healthcare Private Limited, Survey No.20/1, Vandalur - Kelambakkam Road,
Pudupakkam Village, Kancheepuram District, Tamilnadu - 603 103, Индия

Представительство ООО «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.» в Республике Беларусь, 220113, г. Минск,
ул. Мележа, д.1, офис 1118, тел./факс (017) 364 54 57
e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www.sunpharma.com