

На правах рукописи



Гридасова Ольга Сергеевна

**Клиническое значение определения нейтрофильных внеклеточных ловушек,
провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза у женщин с
вульвовагинальной атрофией и гинекологическим раком в анамнезе**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Хизроева Джамиля Хизриевна

доктор медицинских наук, профессор

Солопова Антонина Григорьевна

Официальные оппоненты:

Хашукоева Асият Зульчифовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Лечебный факультета профессор кафедры акушерства и гинекологии

Мкртчян Лиана Сирекановна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Федерации Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**Актуальность темы исследования**

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из наиболее распространённых проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) (Оразов М.Р. и соавт., 2022) и встречается, по данным различных эпидемиологических исследований, у 40–60% женщин в естественной менопаузе (Portman D.J. et al., 2014), а также у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, перенесших противоопухолевую терапию (Cox P. et al., 2019, Cucinella L. et al., 2023, Narutyte R et al, 2024). ВВА характеризуется прогрессирующими структурно-функциональными изменениями слизистой оболочки влагалища, обусловленными дефицитом эстрогенов, и сопровождается снижением качества жизни пациенток за счёт выраженных урогенитальных симптомов, включая сухость, жжение, диспареунию, рецидивирующие воспалительные процессы и дизурические расстройства (M. DiBonaventura et al., 2015, Солопова А.Г. и соавт, 2022). Несмотря на то, что гормональные механизмы формирования ВВА достаточно подробно описаны, современные представления о патогенезе заболевания выходят за рамки исключительно эндокринной дисфункции (Mac Bride, M.V. et al., 2010). Существенным патогенетическим звеном ВВА является формирование «низкоинтенсивного» хронического воспаления слизистой вульвы и влагалища (El Khoudary SR et al., 2013, Хизроева Д.Х. и соавт. 2025). Дефицит эстрогенов сопровождается утратой их иммуномодулирующего и противовоспалительного действия (Camon C et al., 2024). В этих условиях создаётся дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с повышением продукции провоспалительных медиаторов и недостаточностью репаративных процессов. Это поддерживает хроническое воспаление, приводит к нарушению эпителиального барьера, повышенной проницаемости слизистой оболочки и персистирующей активации механизмов врождённого иммунитета, что препятствует полноценному восстановлению тканей и способствует прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки влагалища.

Особый интерес представляет изучение внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ), системы комплемента, провоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза как ключевых компонентов воспалительной микросреды (Michaud M. et al, 2013, El Khoudary S.R. et al., 2022, Zambrano F., et al., 2022, Макацария А.Д. и соавт, 2023). Эти механизмы активно исследуются при различных хронических воспалительных и дегенеративных состояниях, однако их вклад в патогенез ВВА до настоящего времени остаётся недостаточно изученным. Имеющиеся данные носят фрагментарный характер, а результаты отдельных исследований зачастую противоречивы (Narutytė R. et al., 2024). Отдельного внимания заслуживает группа пациенток с ВВА и гинекологическим раком в анамнезе, у которых возможности гормональной терапии ограничены или противопоказаны. В данной категории женщин клиническое течение ВВА, как правило, отличается большей выраженностью симптомов, более быстрым прогрессированием и снижением эффективности стандартных немедикаментозных подходов, что подчёркивает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных диагностических и прогностических маркеров. В этой связи комплексная оценка клинической выраженности ВВА в сочетании с исследованием маркеров ВНЛ (миелопероксидазы (МПО), цитруллинового гистона H3 (ЦГН3), катепсина G (КатG)), компонентов системы комплемента C3 и C4, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, ФНО- α) и ангиогенеза (сосудистого эндотелиального фактора роста, СЭФР) представляется актуальной научной и практической задачей, направленной на углубление представлений об иммуновоспалительных механизмах патогенеза ВВА и обоснование персонализированных подходов к ведению пациенток.

Степень разработанности темы исследования

В современной литературе широко освещены данные о клинических проявлениях ВВА, вопросы диагностики, гормональной и негормональной терапии. Большинство исследований посвящено роли дефицита эстрогенов в нарушении структуры вагинального эпителия, снижении васкуляризации и изменении состава внеклеточного матрикса (Pérez-López FR. et al., 2021). При

этом данные о состоянии врождённого иммунитета при ВВА ограничены. Единичные работы посвящены изменениям отдельных звеньев врождённого иммунитета при ВВА, в том числе цитокинового профиля и локальных воспалительных реакций (Солопова А.Г. и соавт., 2022).

Вместе с тем системная оценка компонентов системы комплемента при ВВА практически не проводилась. Отсутствуют данные о роли комплемент-опосредованных механизмов в формировании воспалительной микросреды и прогрессировании атрофических изменений слизистой оболочки вульвы и влагалища. В доступной литературе не представлен системный анализ провоспалительных маркеров, включая активацию нейтрофилов (МПО, ЦГНЗ, КатG), систему комплемента (С3 и С4 компоненты), провоспалительного цитокина ФНО- α , а также фактора ангиогенеза СЭФР. Недостаточно изученным остаётся течение ВВА у пациенток после различных видов противоопухолевой терапии. В большинстве исследований ВВА рассматривается преимущественно в популяции женщин без онкологического анамнеза, тогда как сопоставимые данные с контрольной группой и пациентками, перенесшими онкогинекологические заболевания, в литературе практически отсутствуют. Это ограничивает возможности дифференцированной оценки патогенетических механизмов ВВА в зависимости от клинического контекста и предшествующего лечения.

По-прежнему недостаточно исследований о взаимосвязи между объективными шкалами оценки тяжести ВВА и лабораторными биомаркерами воспаления. Таким образом, существующие научные данные не позволяют в полной мере охарактеризовать иммуновоспалительный компонент патогенеза ВВА, что обуславливает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель работы: оценить роль внеклеточных нейтрофильных ловушек, компонентов системы комплемента, провоспалительных цитокинов, маркеров ангиогенеза у женщин с вульвовагинальной атрофией и онкогинекологическими заболеваниями в анамнезе.

Задачи исследования:

1. Определить базовые уровни антигена миелопероксидазы, цитруллинового гистона, катепсина G, фактора некроза опухоли альфа, сосудистого эндотелиального фактора роста и компонентов системы комплемента C3 и C4 у пациенток с вульвовагинальной атрофией после различных видов противоопухолевой терапии, у женщин без онкологического анамнеза и контрольной группы.

2. Провести сравнительный межгрупповой анализ уровней всех исследуемых биомаркеров.

3. Исследовать корреляционные взаимосвязи между показателями внеклеточных нейтрофильных ловушек, системы комплемента, цитокинов, ангиогенеза и клиническими параметрами вульвовагинальной атрофии.

4. Оценить влияние вида противоопухолевой терапии (радикальное хирургическое лечение, химиолучевая терапия, антиэстрогенная терапия) на выраженность нейтрофильной активации, комплемент-опосредованного ответа и цитокинового профиля у пациенток с вульвовагинальной атрофией.

5. Определить прогностическую значимость маркеров внеклеточных нейтрофильных ловушек, системы комплемента, цитокинов и ангиогенеза для стратификации пациенток с вульвовагинальной атрофией и разработки дифференцированного подхода к их ведению.

Научная новизна

Впервые выполнена системная оценка маркеров ВНЛ (МПО, ЦГНЗ, КатG), компонентов системы комплемента C3 и C4, ФНО- α и СЭФР у женщин с ВВА с учётом онкогинекологического анамнеза и вида предшествующей противоопухолевой терапии, а также у женщин с ВВА без анамнеза рака женской репродуктивной системы. Установлено, что выраженность активации ВНЛ и ассоциированного иммуновоспалительного ответа при ВВА достоверно различается в зависимости от вида противоопухолевого лечения, при этом наиболее выраженный иммуновоспалительный фенотип формируется у пациенток после ХЛТ.

Показано, что маркеры нейтрофильной активации находятся в статистически значимой взаимосвязи с клиническими показателями тяжести ВВА, включая индекс вагинального здоровья (ИВЗ) и уровень вагинального pH, что подтверждает их патогенетическую роль в формировании тяжёлых форм атрофии вульвы и влагалища. Установлено, что изменения компонентов системы комплемента C3 и C4 при ВВА носят селективный характер и отражают вовлечённость механизмов врождённого иммунитета в патологический процесс, при этом изолированная оценка данных показателей не обладает самостоятельной прогностической значимостью. Впервые обоснована целесообразность использования интегральной клинической оценки, которая объединяет клинические параметры и маркеры иммуновоспалительной активности, для стратификации пациенток с ВВА и разработки дифференцированного подхода к их ведению.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования данные расширяют современные представления о патогенезе ВВА как многофакторного процесса, выходящего за рамки исключительно гормональной недостаточности. В работе показано значение иммуновоспалительных механизмов, в частности активации ВНЛ, в формировании хронического повреждения слизистой оболочки вульвы и влагалища. Установлены взаимосвязи маркеров нейтрофильной активации с клиническими проявлениями заболевания, что углубляет понимание механизмов хронизации и тяжести патологического процесса. Показано, что изменения компонентов системы комплемента и факторов ангиогенеза носят селективный характер. Это позволяет рассматривать их как элементы общего иммуновоспалительного каскада, но не как самостоятельные предикторы течения заболевания. Полученные результаты формируют теоретическую основу для дальнейших исследований, направленных на изучение иммунных фенотипов ВВА и их патогенетического значения. Результаты исследования имеют практическое значение для клинической деятельности акушеров-гинекологов и онкогинекологов, поскольку позволяют оценивать выраженность ВВА с учетом

иммуновоспалительного компонента заболевания при ведении пациенток. Обоснована целесообразность использования маркеров ВНЛ в сочетании с клиническими показателями для стратификации пациенток с ВВА по степени выраженности иммуновоспалительных изменений, особенно у женщин с онкогинекологическим анамнезом и после противоопухолевого лечения. Предложен комплексный подход к оценке состояния пациенток с использованием клинической интегральной оценки, объединяющей клинические параметры и лабораторные показатели иммуновоспалительной активности, что может быть использовано для динамического наблюдения и обоснования дифференцированного подхода к ведению пациенток. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в практической деятельности медицинских организаций, а также в образовательном процессе при подготовке врачей акушеров-гинекологов и онкогинекологов, в том числе при изучении вопросов ГУМС и ведения пациенток после противоопухолевого лечения.

Методология и методы исследования

Выполнено поперечное сравнительное проспективное исследование с включением пяти параллельных групп, направленное на оценку клинического значения определения МПО, ЦГНЗ, КатG, ФНО- α и СЭФР у женщин с ВВА с гинекологическим раком в анамнезе и без него. В исследование включены 215 женщин, из них 180 пациенток с верифицированной ВВА и 35 женщин контрольной группы без признаков атрофических изменений слизистой оболочки влагалища. Все пациентки с онкогинекологическим анамнезом включались в исследование не ранее чем через 6 месяцев после противоопухолевой терапии. Лабораторное исследование проводилось однократно. Дополнительных диагностических или лечебных вмешательств не выполнялось.

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования, сформированы цели, задачи научной работы, а также проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Автором осуществлён набор клинического материала, сбор анамнестических и клинических данных,

формирование исследуемых групп пациенток с учётом онкогинекологического анамнеза и вида противоопухолевой терапии. Автор принимала непосредственное участие в лабораторном этапе исследования, включая подготовку биологического материала и проведение определения маркеров ВНЛ (МПО, ЦГНЗ, КатG), провоспалительного цитокина ФНО- α , маркера ангиогенеза СЭФР и компонентов системы комплемента (С3, С4), а также верификацию и первичную обработку результатов лабораторных исследований. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных, проведён анализ и интерпретация результатов исследования, сформулированы основные выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации. Автором подготовлены все разделы диссертационной работы, выполнено оформление результатов в виде таблиц и рисунков, а также осуществлена подготовка публикаций по теме диссертации и докладов на научных конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Вульвовагинальная атрофия у женщин, в том числе с онкогинекологическим анамнезом, сопровождается выраженными иммуновоспалительными изменениями, ключевое место среди которых занимает активация нейтрофильных внеклеточных ловушек, что свидетельствует о роли врождённого иммунитета в формировании хронического повреждения слизистой оболочки вульвы и влагалища.

2. Выраженность активации нейтрофилов с формированием нетоза и ассоциированного воспалительного ответа при вульвовагинальной атрофии зависит от вида предшествующей противоопухолевой терапии, при этом наиболее выраженные иммуновоспалительные изменения характерны для пациенток после химиолучевой терапии по сравнению с другими клиническими группами.

3. Маркеры внеклеточных нейтрофильных ловушек находятся в статистически достоверной взаимосвязи с клиническими показателями выраженности вульвовагинальной атрофии, включая индекс вагинального здоровья и вагинальный рН, что подтверждает их патогенетическую значимость в формировании тяжёлых форм заболевания.

4. Интегральная оценка клинических показателей и маркеров иммуновоспалительной активности позволяет объективно стратифицировать пациенток с вульвовагинальной атрофией и обосновать дифференцированный подход к их ведению.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 4, 5, 6 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и пункту 10 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется продуманным дизайном исследования, достаточным объёмом клинического материала, использованием современных валидированных лабораторных методик и применением адекватных цели и задачам исследования методов статистической обработки данных. Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на научных и научно-практических конференциях, посвящённых вопросам акушерства и гинекологии, онкогинекологии и репродуктивного здоровья женщин, включая Форум РЕЯ (Нижний Новгород, 12 апреля 2025 г.) и Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (15–16 декабря 2025 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет, г. Москва; протокол № 9 от 12.03.2026 г.). По итогам обсуждения диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования используются в образовательном процессе при подготовке ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Полученные данные

внедрены в практическую деятельность медицинских организаций, включая отделение онкогинекологии Онкологического центра № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, отделение гинекологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», а также в лечебный процесс отделения «Акушерства и Гинекологии» Общества с Ограниченной Ответственностью «РЕАЛ ТРАНС ХАЙР Т».

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертационного исследования отражены в 8 работ, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 126 страницах и включает введение, обзор литературы, разделы, посвящённые материалам и методам исследования, изложение результатов собственных исследований, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа также содержит список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список, включающий 116 источников. Также данный научный материал представлен 16 рисунками и 19 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». Набор пациенток проводился в период с 2023 по 2025 год. Все участницы дали информированное

добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №25–25 от 27.11.2025 года).

В исследование включены 215 женщин, медиана возраста составила 53 года [49,1-58,1]. Для выполнения поставленной цели и задач нами было сформировано пять параллельных клинических групп:

Первая группа включала женщин с ВВА, развившейся после радикального хирургического лечения (РХЛ) по поводу гинекологических злокачественных новообразований ($n = 52$). У всех пациенток данной группы имела место индуцированная хирургическая менопауза, обусловленная пангистерэктомией, без последующего проведения химиотерапии или лучевой терапии малого таза. Из 52 пациенток первой группы - 38 женщин с раком шейки матки (РШМ) cancer in situ; IA; IB1; IB2 и 14 женщин с раком эндометрия (РЭ) I-II стадии.

Вторая группа состояла из женщин с ВВА после химиолучевой терапии (ХЛТ) по поводу гинекологического рака ($n = 27$). В нее вошли женщины, завершившие курс лучевой терапии малого таза, с химиотерапией или без неё, не ранее чем через 6 месяцев до момента включения в исследование. Все женщины были с РШМ IB2; IB3; IA1; IA2.

В третью группу вошли женщины с ВВА после антиэстрогенной терапии (АЭТ) по поводу РМЖ (ИА, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов), без лучевой терапии малого таза ($n = 48$). В третью группу вошли женщины с перенесенным РМЖ I-II стадии.

Четвёртая группа состояла женщины с клинико-морфологическим диагнозом ВВА в естественной менопаузе без хирургического вмешательства и онкогинекологических заболеваний в анамнезе ($n = 53$).

Пятую (контрольную) группу составили практически здоровые женщины, у которых не было признаков ВВА и онкологических заболеваний в анамнезе ($n = 35$).

Клиническая оценка ВВА включала анализ жалоб, данных анамнеза, результатов гинекологического осмотра, а также использование валидированных шкал и объективных показателей. Выраженность субъективных симптомов (сухость влагалища, жжение, зуд, диспареуния, дизурические расстройства) оценивалась с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ, 0–10 баллов). Для объективной оценки состояния влагалищной слизи определяли влагалищный pH и индекс здоровья влагалища (ИВЗ). На основании комплексной оценки клинических симптомов, показателей pH, ИВЗ и наличия выраженных объективных признаков атрофии рассчитывался интегральный показатель клинической тяжести ВВА (Clinical Severity Score).

Лабораторное исследование включало определение компонентов системы комплемента (С3 и С4), уровней ФНО- α и СЭФР), а также маркеров внеклеточных нейтрофильных ловушек (ЦГНЗ, МПО, КатG). Забор венозной крови осуществлялся натощак с соблюдением стандартизированного преаналитического протокола. Определение лабораторных показателей проводилось с использованием иммуноферментного анализа и иммунотурбидиметрии в соответствии с инструкциями производителей. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета StatTech v.4.8.11. Для анализа распределения применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо медианы и межквартильного интервала. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, для корреляционного анализа — коэффициент Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения, специфические для отдельных групп

Группа 1. Женщины с ВВА после радикального хирургического лечения: наличие клинико-морфологически верифицированной ВВА; наличие в анамнезе РХЛ по поводу гинекологического злокачественного новообразования с выполнением пангистерэктомии; наличие индуцированной хирургической

менопаузы; отсутствие в анамнезе ХЛТ малого таза; завершение хирургического лечения не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Группа 2. Женщины с ВВА после химиолучевой терапии: наличие клинко-морфологически верифицированной ВВА; наличие в анамнезе лучевой терапии малого таза по поводу гинекологического рака, с химиотерапией или без неё; завершение курса лучевой терапии не менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование.

Группа 3. Женщины с ВВА на фоне антиэстрогенной терапии: наличие клинко-морфологически верифицированной ВВА; проведение АЭТ (ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) по поводу РМЖ; отсутствие в анамнезе лучевой терапии малого таза; длительность АЭТ не менее 6 месяцев к моменту включения в исследование.

Группа 4. Женщины с ВВА без онкогинекологического анамнеза: наличие клинко-морфологически верифицированной ВВА; наличие естественной менопаузы; отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний; отсутствие в анамнезе противоопухолевой терапии (РХЛ, ХЛТ, АЭТ).

Группа 5. Контрольная группа (практически здоровые женщины): отсутствие субъективных жалоб, характерных для ВВА; отсутствие клинических и объективных признаков атрофических изменений слизистой оболочки влагалища по данным гинекологического осмотра; отсутствие онкологических заболеваний и противоопухолевого лечения в анамнезе; отсутствие гормонозависимых заболеваний, требующих длительной гормональной терапии.

Критерии невключения: возраст до 40 лет и после 70 лет; беременность или период лактации; острые воспалительные заболевания органов малого таза; активные аутоиммунные заболевания; сахарный диабет в стадии декомпенсации; хроническая болезнь почек III стадии и выше; выраженная печёночная недостаточность; проведение иммуносупрессивной терапии в течение 3 месяцев, предшествующих включению в исследование; антибактериальная терапия менее чем за 14 дней до включения; психические заболевания, ограничивающие возможность соблюдения протокола исследования; наличие онкологических

заболеваний иной локализации, за исключением ранее леченного гинекологического рака; любые иные состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на безопасность пациентки или корректность получаемых данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические и анамнестические характеристики пациентов

Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела ($p = 0,60$ и $p = 0,58$ соответственно). Статистически значимые различия касались возраста наступления менопаузы и длительности симптомов ВВА, которые были максимальными у пациенток после ХЛТ ($18,6 \pm 8,5$ мес; $p < 0,001$). В структуре гинекологической патологии у пациенток с ВВА преобладали злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, выявленные у 127 из 180 пациенток (70,6%), среди которых наиболее часто диагностировались рак шейки матки (36,1%), рак молочной железы (28,7%) и рак эндометрия (7,8%). Среди доброкачественных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались миома матки (15,0%), аденомиоз (12,8%), кисты яичников эндометриоидные (6,7%), дермоидные (2,8%), простая цистаденома (2,2%). Экстрагенитальная сопутствующая патология у пациенток с ВВА была представлена преимущественно заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем и носила в целом сопоставимый характер с контрольной группой. Анализ клинических проявлений ВВА выявил статистически значимые межгрупповые различия по всем основным симптомам ($p < 0,001$). Наиболее частой жалобой являлась сухость влагалища, с максимальной частотой у пациенток после ХЛТ и на фоне АЭТ, тогда как в контрольной группе данный симптом встречался единично. Аналогичный градиент был характерен для диспареунии и контактного кровомазания (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика ВВА в исследуемых группах

Показатель	ВВА + РХЛ (n=52)	ВВА + ХЛТ (n=27)	ВВА + АЭТ (n=48)	ВВА без онко- анамнеза(n=53)	Контроль (n=35)
Длительность симптомов ВВА, мес (M±SD)	14,8 ± 7,2	18,6 ± 8,5	16,2 ± 7,9	10,4 ± 5,8	—

Продолжение Таблицы 1

Сухость влагалища, n(%)	80,8	92,6	85,4	73,6	11,4
Диспареуния, n(%)	59,6	81,5	62,5	49,1	11,4
Контактное кровомазание, n(%)	17,3	40,7	20,8	9,4	0
pH влагалища, Me [Q1–Q3]	5,6 [5,2–6,0]	6,8 [6,3–7,2]	6,0 [5,6–6,5]	5,1 [4,8–5,5]	4,4 [4,2–4,7]
ИВЗ, баллы (0–25), Me [Q1–Q3]	13 [11–15]	8 [6–10]	11 [9–13]	16 [14–17]	22 [21–24]
Интегральная клиническая оценка, Me [Q1–Q3]	6,2 [5,5–7,0]	8,5 [7,8–9,3]	6,9 [6,1–7,6]	4,1 [3,6–4,9]	1,2 [0,8–1,9]

Примечание: различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$)

По данным гинекологического осмотра и оценки вагинальной среды выявлены выраженные межгрупповые различия ($p < 0,001$). Наиболее тяжёлые морфофункциональные изменения слизистой оболочки влагалища отмечены у пациенток после ХЛТ, что проявлялось максимальным повышением pH, минимальными значениями индекса здоровья влагалища и высокой частотой микротравматизации. Группы пациенток после АЭТ и РХЛ занимали промежуточное положение, тогда как у женщин с ВВА без онкологического анамнеза изменения носили умеренный характер, а в контрольной группе соответствовали естественной менопаузе (Таблица 1). Интегральная клиническая оценка тяжести ВВА продемонстрировала чёткую градацию выраженности заболевания в зависимости от клинического анамнеза ($p < 0,001$), с максимальными значениями у пациенток после ХЛТ, промежуточными — после АЭТ и РХЛ и минимальными — в контрольной группе, что отражает влияние характера противоопухолевого лечения на формирование тяжёлых клинических фенотипов ВВА (Таблица 1).

Иммунологические, воспалительные и ангиогенные маркеры при ВВА

Маркеры внеклеточных нейтрофильных ловушек. Наиболее высокие значения ЦГНЗ выявлены у пациенток после ХЛТ – 0,65 [0,50–0,80] нг/мл, тогда как в контрольной группе уровень ЦГНЗ составлял 0,15 [0,10–0,20] нг/мл. Аналогичная динамика наблюдалась для МПО: медиана МПО в группе ХЛТ достигала 24,0 [18,0–30,0] нг/мл, в то время как в контрольной группе – 5,5 [3,0–7,0] нг/мл. Уровень КатG также был максимальным у пациенток после ХЛТ – 14,0

[12,0-16,0] нг/мл и минимальным в контрольной группе – 5,0 [4,05-6,05] нг/мл. Больные после АЭТ и РХЛ занимали промежуточное положение по всем показателям ВНЛ, тогда как у женщин с ВВА без онкологического анамнеза уровни маркеров были умеренно повышены по сравнению с контролем. Таким образом, маркеры ВНЛ наиболее точно отражали тяжесть клинического фенотипа ВВА и демонстрировали максимальную активацию у пациенток после ХЛТ.

Компоненты системы комплемента. Уровни компонентов системы комплемента С3 и С4 во всех группах находились преимущественно в пределах референсных значений, однако демонстрировали статистически значимые межгрупповые различия. Наиболее высокие значения С3 зарегистрированы у пациенток после ХЛТ ($2,12 \pm 0,25$ г/л), тогда как у женщин с ВВА без онкологического анамнеза уровень С3 находился на нижней границе нормы ($0,80 \pm 0,20$ г/л). Аналогичная динамика отмечалась для компонента С4, максимальные значения которого выявлены в группе после ХЛТ ($0,32 \pm 0,07$ г/л), а минимальные — в контрольной группе ($0,19 \pm 0,04$ г/л). Таким образом, изменения компонентов комплемента при ВВА носили селективный характер и отражали вовлечённость врождённого иммунитета, не выходя за пределы референсных интервалов.

Провоспалительный цитокин ФНО- α . Уровни ФНО- α существенно различались между группами и возрастали по мере усугубления тяжести ВВА. Максимальные значения ФНО- α выявлены у пациенток после ХЛТ ($5,6 \pm 1,2$ пг/мл), несколько ниже — у женщин на фоне АЭТ ($4,9 \pm 0,6$ пг/мл) и после РХЛ ($3,8 \pm 1,4$ пг/мл). У пациенток с ВВА без онкологического анамнеза уровень ФНО- α был значительно ниже ($1,4 \pm 2,8$ пг/мл), а минимальные значения отмечены в контрольной группе ($0,7 \pm 2,3$ пг/мл). Полученные данные свидетельствуют о нарастании системного воспалительного ответа при более тяжёлых формах ВВА.

Фактор ангиогенеза СЭФР. Наиболее высокие уровни СЭФР зарегистрированы у пациенток после ХЛТ – 828,0 [209,5-1238,5] пг/мл. В группах АЭТ и РХЛ медианные значения СЭФР были ниже и составили 632,0 [360,0-1110,5] пг/мл и 450,0 [280,0-600,5] пг/мл соответственно. У женщин с ВВА без онкологического анамнеза концентрация СЭФР была значительно ниже – 323,0

[283,5-394,5] пг/мл, а минимальные значения отмечены в контрольной группе – 190,0 [124,5-210,0] пг/мл. Таким образом, повышение уровня СЭФР сопровождало наиболее тяжёлые клинические формы ВВА и отражало нарушение ангиогенного баланса слизистой оболочки влагалища.

Таблица 2 – Иммуновоспалительные и ангиогенные маркеры у пациенток с ВВА

Параметр	Группа 1 ВВА + РХЛ n = 52	Группа 2 ВВА + ХЛТ n = 27	Группа 3 ВВА + АЭТ n = 48	Группа 4 ВВА без онко анамнеза n = 53	Группа 5 Контроль n = 35
СЗ, г/л (M±SD)	1,35 ± 0,22	2,12 ± 0,25	1,48 ± 0,23	0,80 ± 0,20	1,12 ± 0,18
С4, г/л (M±SD)	0,25 ± 0,06	0,32 ± 0,07	0,28 ± 0,06	0,23 ± 0,05	0,19 ± 0,04
ФНО-α, пг/мл (M±SD)	3,8 ± 1,4	5,6 ± 1,2	4,9 ± 0,6	1,4 ± 2,8	0,7 ± 2,3
СЭФР, пг/мл Ме [Q1-Q3]	450,0 [280,0–600,5]	828,0 [209,5– 1238,5]	632,0 [360,0– 1110,5]	323,0 [283,5– 394,5]	190,0 [124,5– 210,0]
ЦГНЗ, нг/мл Ме [Q1-Q3]	0,50 [0,35–0,60]	0,65 [0,50–0,80]	0,55 [0,40–0,70]	0,22 [0,15–0,30]	0,15 [0,10–0,20]
МПО, нг/мл Ме [Q1-Q3]	14,00 [10,00–18,00]	24,00 [18,00–30,00]	17,00 [12,00–22,00]	7,50 [5,00–10,00]	5,50 [3,00–7,00]
КатG, нг/мл Ме [Q1-Q3]	9,00 [8,00–11,00]	14,00 [12,00–16,00]	13,00 [10,00–15,00]	6,00 [5,00–7,00]	5,00 [4,05–6,05]

Взаимосвязь клинических показателей ВВА с иммуновоспалительными маркерами

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между клиническими показателями ВВА и иммуновоспалительными, ангиогенными и нейтрофильными маркерами (Таблица 3). Оценка тяжести ВВА положительно коррелировала с уровнями ФНО-α, СЭФР и маркерами ВНЛ, тогда как ИВЗ демонстрировал обратные корреляции с указанными показателями. Значение вагинального рН положительно коррелировало с большинством исследуемых маркеров.

Таблица 3 – Корреляционные связи клинических показателей с иммунологическими, воспалительными и ангиогенными маркерами

Показатель	СЗ	С4	ФНО-α	СЭФР	СitHЗ	МПО	КатG
Интегральная клиническая оценка тяжести	0,32*	0,29*	0,58*	0,55*	0,61*	0,63*	0,59*
Индекс здоровья влагалища	-0,28*	-0,26*	-0,54*	-0,52*	-0,57*	-0,60*	-0,56*
рН влагалища	0,30*	0,27*	0,56*	0,53*	0,59*	0,62*	0,58*
Примечание: * – p < 0,05; жирным выделены корреляции средней и высокой силы (r ≥ 0,5).							

Диаграммы размаха демонстрируют градиентное увеличение уровней маркеров ВНЛ, ФНО- α и СЭФР от контрольной группы к пациенткам после ХЛТ (Рисунок 1). Полученные данные отражают последовательное усиление нейтрофильной активации, воспалительного и ангиогенного ответа по мере нарастания клинической тяжести ВВА.

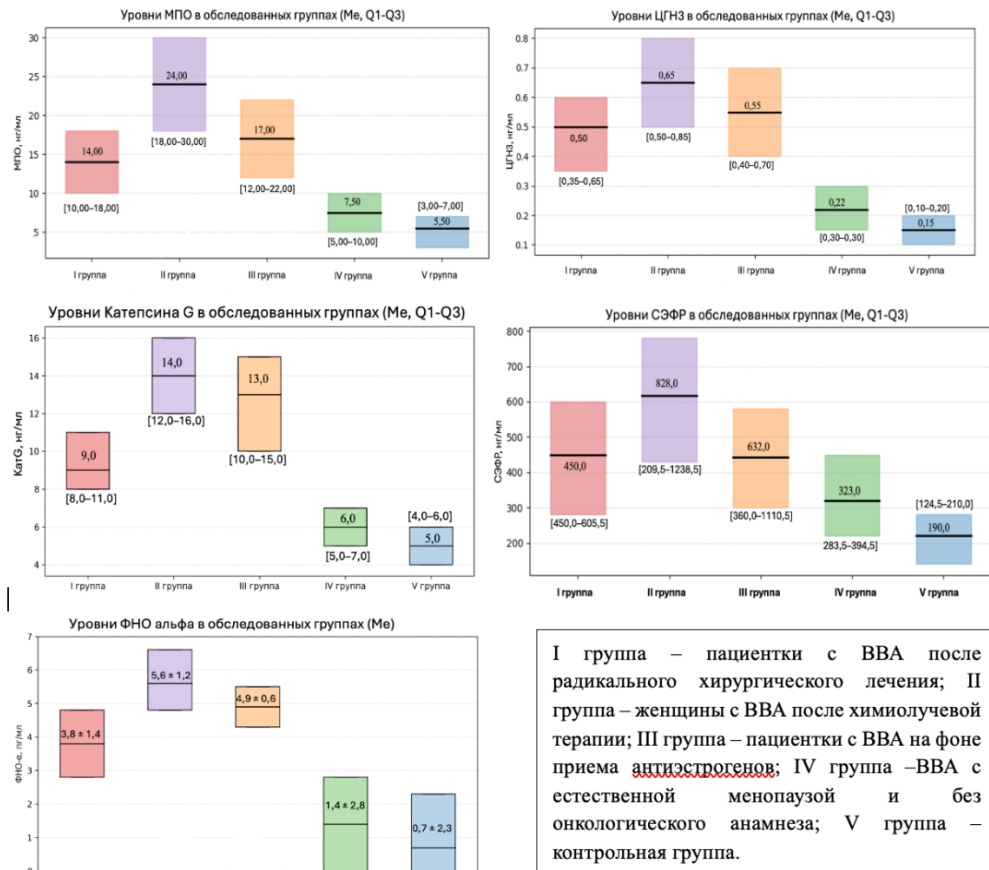


Рисунок 1 – Распределение уровней МПО, ЦГНЗ, КатG, СЭФР, ФНО- α в обследованных группах. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3)

Интегральная клиническая оценка тяжести ВВА (Рисунок 2) наглядно обобщает выявленные клиничко-лабораторные различия, формируя чёткий градиент от отсутствия клинически значимой атрофии в контрольной группе до тяжёлых форм ВВА у пациенток после ХЛТ. Анализ показателей вагинальной среды (Рисунок 3) дополняет интегральную оценку, демонстрируя повышение рН и снижение ИВЗ по мере нарастания интегральной клинической тяжести заболевания.

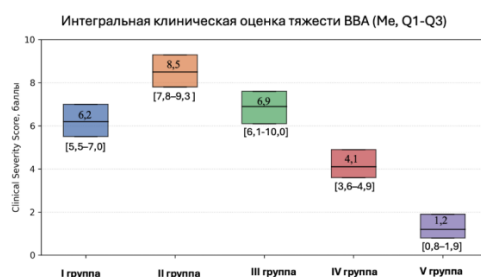


Рисунок 2 – Распределение значений интегрального показателя клинической тяжести вульвовагинальной атрофии в обследованных группах. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3)

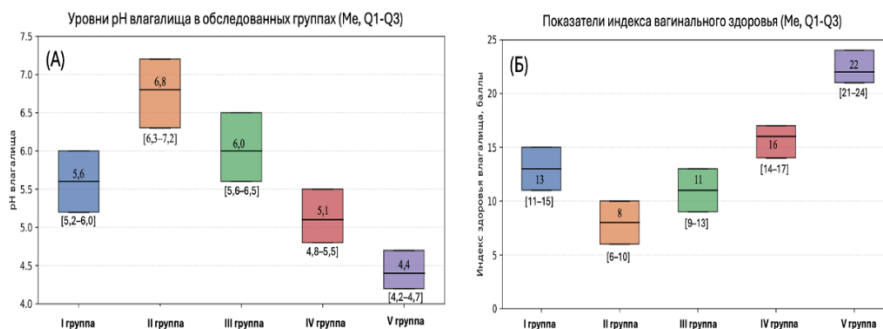


Рисунок 3 – Показатели вагинальной среды и морфофункционального состояния слизистой: (А) pH влагалища; (Б) индекс здоровья влагалища в обследованных группах. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило установить, что ВВА является многофакторным состоянием, формирующимся в результате взаимодействия гипоэстрогенных, иммуновоспалительных, ангиогенных и тканевых механизмов. Клиническая выраженность ВВА демонстрирует чёткую градацию в зависимости от клинического анамнеза и характера предшествующего лечения. Показано, что при ВВА без онкологического анамнеза преобладают изменения, соответствующие модели «чистой» гипоэстрогении, характеризующейся умеренными атрофическими проявлениями и минимальной активацией иммуновоспалительных процессов. Хирургически индуцированная менопауза и АЭТ сопровождаются более выраженным нарушением морфофункционального состояния слизистой оболочки влагалища и усилением воспалительного ответа, что отражает значение резкого или фармакологически опосредованного выключения эстрогенной регуляции. Наиболее тяжёлый клинический фенотип выявлен у пациенток с ВВА после ХЛТ, для которого характерен атрофически-

воспалительный тип поражения. В этих условиях гипоэстрогения сочетается с прямым лучевым и цитостатическим повреждением тканей и персистирующей иммунной активацией, что сопровождается максимальной выраженностью клинических, морфофункциональных и лабораторных нарушений. Впервые показана патогенетическая ВНЛ в формировании тяжёлых форм ВВА. Повышение уровней маркеров ВНЛ ассоциировано с нарастанием клинической тяжести заболевания и отражает переход от компенсаторных адаптационных реакций к хронизации атрофически-воспалительного процесса и повреждению слизистой оболочки влагалища. Максимальная активация ВНЛ выявлена при онкологически ассоциированных формах ВВА. Изменения показателей системы комплемента и ангиогенных факторов носят селективный характер. Изолированная оценка компонентов С3 и С4 имеет ограниченную диагностическую информативность, тогда как повышение уровней СЭФР при тяжёлых формах ВВА носит функционально несостоятельный характер и не приводит к восстановлению микроциркуляции и структуры слизистой оболочки. Таким образом, выявленные клиничко-патогенетические различия между фенотипами ВВА обосновывают необходимость дифференцированного подхода к оценке тяжести заболевания и ведению пациенток и создают основу для разработки патогенетически ориентированных диагностических и терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с вульвовагинальной атрофией наблюдается достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа и маркеров внеклеточных нейтрофильных ловушек (миелопероксидаза, цитруллиновый гистон H3, катепсин G), а также селективными изменениями компонентов системы комплемента и показателей ангиогенеза по сравнению с контрольной группой.

2. Проведён сравнительный межгрупповой анализ уровней всех исследуемых биомаркеров; установлено, что межгрупповые различия наиболее выражены по маркерам внеклеточных нейтрофильных ловушек

(миелопероксидаза, цитруллиновый гистон H3, катепсин G), уровню фактора некроза опухоли альфа и сосудистого эндотелиального фактора роста.

3. Установлены статистически достоверные корреляционные связи между уровнями маркеров нетоза, провоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента и клиническими показателями вульвовагинальной атрофии, включая индекс вагинального здоровья и вагинальный pH.

4. Выраженность активации нейтрофильных внеклеточных ловушек, изменения уровней фактора некроза опухоли альфа и C3 компонента системы комплемента у пациенток с вульвовагинальной атрофией зависят от вида предшествующей противоопухолевой терапии; наиболее выраженные иммуновоспалительные изменения выявлены у пациенток после химиолучевой терапии по сравнению с женщинами после радикального хирургического лечения и антиэстрогенной терапии.

5. Маркеры нетоза (миелопероксидаза, цитруллиновый гистон H3, катепсин G) в сочетании с уровнем фактора некроза опухоли альфа и сосудистым эндотелиальным фактором роста являются статистически значимыми маркерами у женщин с вульвовагинальной атрофией и могут быть использованы для обоснования дифференцированного подхода к их ведению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин с симптомами вульвовагинальной атрофии рекомендуется применять интегральную клинико-лабораторную оценку, включающую анализ субъективных симптомов, определение индекса вагинального здоровья и измерение вагинального pH, что позволяет объективизировать степень атрофических изменений и проводить динамическое наблюдение.

2. Женщины с вульвовагинальной атрофией и онкогинекологическим анамнезом, особенно перенесшие химиолучевую терапию, должны рассматриваться как группа повышенного риска по развитию тяжелых и персистирующих форм заболевания, что обосновывает необходимость более тщательного клинического мониторинга и индивидуализации тактики ведения.

3. В случаях вульвовагинальной атрофии средней тяжести целесообразно учитывать иммуновоспалительный компонент заболевания с возможностью определения маркеров нетоза (миелопероксидаза, цитруллиновый гистон H3, катепсин G), уровня фактора некроза опухоли альфа и сосудистого эндотелиального фактора роста в качестве дополнительных лабораторных показателей, отражающих выраженность хронического воспалительного процесса.

4. Интерпретацию изменений компонентов системы комплемента (C3 и C4) рекомендуется проводить в комплексе с клиническими данными и другими иммуновоспалительными маркерами, поскольку их изолированная оценка имеет ограниченную диагностическую информативность при вульвовагинальной атрофии.

5. Изменения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста при вульвовагинальной атрофии следует рассматривать как проявление дисрегуляции ангиогенных процессов, не всегда сопровождающееся эффективным восстановлением микроциркуляции и структуры слизистой оболочки, что ограничивает использование данного показателя в качестве самостоятельного критерия репарации тканей.

6. Использование совокупности клинических показателей и иммуновоспалительных маркеров позволяет осуществлять дифференцированный подход к ведению пациенток с вульвовагинальной атрофией, учитывающий особенности патогенеза заболевания и анамнез противоопухолевого лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние реабилитации на психоэмоциональное состояние женщин с хирургическим лечением рака вульвы: рандомизированное контролируемое исследование / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева, Н. Г. Бадалов, В. Н. Галкин, М. А. Еремушкин, А. М. Степанова, А. Е. Иванов, **О. С. Гридасова** // **Вестник восстановительной медицины**. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 52-60. [Scopus]

2. Фоновые и предраковые заболевания вульвы и влагалища: современные представления, диагностика, лечение и реабилитация / А. Г. Солопова, А. В. Воробьев, Д. Х. Хизроева, И. Е. Иванов, Д. О. Уткин, **О. С. Гридасова**, Д. С. Царелунга, К. Н. Григорьева // **Врач.** – 2025. – Т. 36. – № 7. – С. 5-13.

3. Влияние реабилитации на уровень дистресса при хирургическом лечении рака шейки матки: сравнительное рандомизированное исследование / Д.В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева, В. Н. Галкин, А. Е. Иванов, С. А. Акавова, **О. С. Гридасова** // **Вестник восстановительной медицины.** – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 120-127. [Scopus]

4. Оценка уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови пациенток с вульвовагинальной атрофией / **О. С. Гридасова**, Д. Х. Хизроева, А. Г. Солопова, А. Е. Иванов, Д. В. Блинов, А. Ю. Татаринцева // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2025. – Т. 19. – № 5. – С. 727-736. [Scopus]

5. Современные подходы к лечению вульвовагинальной атрофии у женщин с гинекологическим раком и раком молочных желез / **О. С. Гридасова**, А. Г. Солопова, Е. И. Румянцева, А. Е. Иванов, Д. О. Уткин, Д. Х. Хизроева // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** – 2025. – Т. 18. – № 2. – С. 284-293. [Scopus]

6. Роль компонентов С3 и С4 системы комплемента при вульвовагинальной атрофии в постменопаузе с различным клиническим анамнезом / **О. С. Гридасова**, А. Г. Солопова, Д. Х. Хизроева, В. О. Бицадзе, А. Е. Иванов, В. Н. Галкин, А. Д. Макацария // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2025. – Т. 19. – № 6. – С. 849-859. [Scopus]

7. Маркеры нейтрофильных внеклеточных ловушек как индикаторы тяжести вульвовагинальной атрофии после противоопухолевой терапии / А. Г. Солопова, Д. Х. Хизроева, **О. С. Гридасова**, В. О. Бицадзе, А. Е. Иванов, В. Н. Галкин, А. Д. Макацария // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** – 2025. – Т. 18. – № 4. – С. 550-559 [Scopus]

8. **Гридасова, О. С.** Роль личной гигиены в ведении пациенток с вульвовагинальной атрофией / О. С. Гридасова // **Реабилитология.** – 2025. – Т. 3. – № 1. – С. 22-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЭТ – антиэстрогенная терапия

ВВА – вульвовагинальная атрофия

ВНЛ – внеклеточные нейтрофильные ловушки

ИВЗ – индекс вагинального здоровья

КатG – катепсин G

МПО – миелопероксидаза

РХЛ – радикальное хирургическое лечение

СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЦГНЗ – цитруллиновый гистон НЗ