

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

CONSILIUM
MEDICUM

№4 | TOM. 25 | 2023
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

The journal for the professionals
in gynecology and women's health

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. Журнал включен в базу данных ВИНТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор журнала

Прилепская Вера Николаевна,

д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Ответственный секретарь

Кузмин Андрей Александрович,

к.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, президент Российского
общества акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик
РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической
эндокринологии Эндокринологического научного
центра, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор,
Дальневосточный государственный медицинский
университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н.,
профессор, Читинская государственная
медицинская академия, Чита, Россия

Битцер Иоханнес, д-р медицины, профессор,
Больница Университета Базеля, кафедра
акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

Серфати Давид, д-р медицины, профессор,
Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

Бартфай Джорджи, д-р медицины, профессор,
Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор,
Пизанский университет, кафедра клинической
и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 18 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературный

редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health. The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018. The Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

Ph.D., Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
President of Russian Society of Obstetricians
and Gynecologists, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor,
Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinitskaya, M.D., Ph.D., Professor,
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor,
Universitätsspital Basel, Department
of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor,
Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor,
University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor,
Università di Pisa, Department of Clinical
and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФС77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 18 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

gynecology.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotn

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ

- Юбилей Веры Николаевны Прилепской 376

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины**
Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Е.С. Санникова 378

- Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами окислительного стресса**
О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева, К.М. Романенко 383

- Факторы, влияющие на половое влечение российских женщин репродуктивного возраста в эпоху цифровых технологий**
А.И. Федорова, А.В. Казакова, С.М. Чечко, Г.С. Козупица, И.Е. Дуфинетц 389

- Хирургическое лечение генитального пролапса в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе**
А.Х. Каранашева, Ю.Э. Доброхотова, С.А. Хлынова, Э.А. Маркова, Р.М. Фузаилова 397

- Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом**
А.А. Трупакова, А.В. Казакова, А.В. Лямин, Г.С. Козупица, Д.В. Печуров, О.И. Линева 403

- Особенности вагинальной микробиоты у женщин на различных стадиях постменопаузы**
Л.З. Зиганшина, С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова 447

ОБЗОРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Хронический цервицит у женщин репродуктивного возраста: вопросы патогенеза и лечения**
В.Н. Прилепская, А.А. Одыванова, Е.А. Межевитинова 411

- Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции**
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко, В.А. Рябова 416

- Пиовар при беременности. Клинический случай**
М.В. Андреева, Е.П. Шевцова, В.И. Гаценко, В.В. Двужилов 424

- Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях**
Т.С. Паневин, А.В. Ледина, Е.Г. Зоткин 428

- Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью**
Ю.Э. Доброхотова, Т.Н. Белоусова, Е.И. Боровкова, Н.И. Соваев, В.Д. Егорушкина, А.Д. Кладницкая, А. Ермакова 435

- Лейомиома матки в педиатрической популяции: обзор литературы**
З.Х. Кумыкова, З.К. Батырова, Т.Г. Диланян, А.И. Турчинец, Е.В. Уварова 442

CONTENTS

EVENTS

- Professor Prilepskaya's anniversary 376

ORIGINAL ARTICLES

- Outcomes of assisted reproductive technologies in discordant couples with HIV-infected women**
Helen V. Mityurina, Svetlana G. Perminova, Elena S. Sannikova 378

- Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers**
Olga G. Tishkova, Lyudmila V. Dikareva, Kristina M. Romanenko 383

- Factors influencing the sexual drive of Russian women of reproductive age in the digital age**
Anna I. Fedorova, Anna V. Kazakova, Svetlana M. Chechko, Gennadiy S. Kozupitsa, Irina E. Dufinets 389

- Surgical treatment of genital prolapse in combination with endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women**
Albina Kh. Karanasheva, Yulia E. Dobrokhotova, Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova, Regina M. Fuzailova 397

- Experience of inulin use for correcting intestinal microbiota in patients suffering from recurrent vulvovaginal candidiasis: A prospective cohort comparative study**
Anna A. Trupakova, Anna V. Kazakova, Artem V. Lymin, Gennadiy S. Kozupitsa, Dmitry V. Pechukurov, Olga I. Lineva 403

- Features of vaginal microbiota in women at different stages of postmenopause**
Liana Z. Ziganshina, Sofia Yu. Muslimova, Indira V. Sakhautdinova 447

REVIEWS AND CASE REPORTS

- Chronic cervicitis in women of reproductive age: pathogenesis and treatment**
Vera N. Prilepskaya, Angelina A. Odyvanova, Elena A. Mezhevitinova 411

- Metabesity: pathogenetic bases and predictive capabilities**
Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina, Evgeny D. Dolgov, Irina A. Mullina, Yulia S. Artemenko, Valentina A. Ryabova 416

- Pyo-ovarium during pregnancy. Case report**
Margarita V. Andreeva, Elena P. Shevtsova, Vitaly I. Gatsenko, Vitaly V. Dvuzhilov 424

- Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases**
Taras S. Panevin, Antonina V. Ledina, Evgeniy G. Zotkin 428

- Non-surgical management of patients with ectopic pregnancy**
Yulia E. Dobrokhotova, Tamara N. Belousova, Ekaterina I. Borovkova, Nikolai I. Sovae, Vera D. Egorushkina, Anastasia D. Kladnitskaya, Anna Ermakova 435

- Uterine leiomyoma in the pediatric population: literature review**
Zaira Kh. Kymkova, Zalina K. Batyrova, Tamara G. Dilanyan, Anna I. Turchinets, Elena V. Uvarova 442

Юбилей Веры Николаевны Прилепской, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН

5 декабря 2023 г. отметила день рождения заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», главный редактор журнала «Гинекология» Вера Николаевна Прилепская.

Свою жизнь в профессии Вера Николаевна посвятила женщинам – улучшению качества акушерско-гинекологической помощи, разработке и внедрению новых научных направлений в медицине. Вера Николаевна Прилепская – один из основателей отечественной научной школы по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Ее ученики работают в Москве, других регионах России и за рубежом.



В 1966 г. Вера Николаевна окончила Смоленский государственный медицинский институт (сейчас ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»). С этого времени началась ее успешная клиническая, научная, организаторская, педагогическая деятельность в области акушерства, гинекологии и медицины в целом. По распределению она в течение 3 лет работала врачом акушером-гинекологом в большой Медсанчасти города Узловая Тульской области, одновременно преподавала в областном медицинском училище. С 1969 по 1973 г. Вера Николаевна – врач акушер-гинеколог родильного дома №11 им. Клары Цеткин в Москве. С 1973 по 1975 г. она продолжила обучение в городской клинической ординатуре на базе кафедры акушерства и гинекологии 2-го Московского государственного медицинского института (сейчас ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова») под руководством академика Галины Михайловны Савельевой. Учебу в ординатуре и после ее окончания сочетала с повышением квалификации во Всесоюзном научно-исследовательском центре по охране здоровья матери и ребенка (сейчас ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»), уделяя особое внимание проблеме гинекологической эндокринологии. Являлась постоянным участником семинаров, конгрессов, работая под руководством известнейшего гинеколога-эндокринолога профессора Марии Львовны Крымской.

С 1975 по 1977 г. Вера Николаевна – главный районный гинеколог-эндокринолог Ждановского района Москвы. В дальнейшем ее профессиональная деятельность связана с ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИАГ), который тогда возглавлял профессор Владимир Иванович Кулаков, во многом определивший профессиональное становление Веры Николаевны. В МОНИАГ она прошла путь от врача, младшего, старшего научного сотрудника до руководителя отделения. Здесь Вера Николаевна помимо разносторонней клинической деятельности начала заниматься научными исследованиями, уделяя особое внимание проблемам гинекологической эндокринологии.

В 1981 г. Вера Николаевна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Лечение больных с дисфункци-

ональными маточными кровотечениями норстероидами» (научный руководитель – профессор В.И. Кулаков) и была назначена руководителем научно-поликлинического отделения МОНИАГ, сразу приступив к выполнению докторской диссертации. Внедряя новые технологии в лечебных учреждениях Московской области, она постоянно оказывала им консультативно-методическую помощь.

В 1987 г. В.Н. Прилепская приглашена на работу во Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка его новым директором профессором В.И. Кулаковым. После успешного прохождения конкурса назначена на должность руководителя научно-поликлинического отделения. С этих пор началась ее работа по совершенствованию поликлинической службы Центра и реорганизация маленькой поликлиники в крупное научно-поликлиническое отделение, которое помимо клинической работы начало осуществлять научную и организационно-педагогическую деятельность, было развернуто постоянное обучение врачей, научных сотрудников, на базе отделения открыт стационар дневного пребывания.

В 1989 г. Верой Николаевной успешно защищена докторская диссертация на тему «Вторичная аменорея. Клиника, диагностика и лечение» (научный руководитель – академик Владимир Николаевич Серов), которая позволила открыть новые горизонты в лечении сложных заболеваний репродуктивной системы и была удостоена Высшей аттестационной комиссией номинации «Лучшая диссертация года».

В 1994 г. Вере Николаевне присвоено звание профессора, в 1999 г. – звание заслуженного деятеля науки РФ.

В 2006 г. профессор В.Н. Прилепская назначена на должность заместителя директора по научной работе, которую занимала на протяжении 16 лет под руководством академика Геннадия Тихоновича Сухих. Высоко оценивая его организаторский талант ученого и педагога, она осуществляла реализацию его научно-исследовательских проектов по совершенствованию акушерско-гинекологической помощи, работы Центра, демографической ситуации и др.

В 2014 г. профессор Прилепская избрана академиком Российской академии естественных наук и впоследствии награждена академической медалью им. И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения».

Основные направления научно-практической деятельности В.Н. Прилепской сосредоточены на самых актуальных проблемах акушерства и гинекологии. Особое внимание она уделяет профилактике аборт и их осложнений, рациональной контрацепции, гинекологической эндокринологии. Одним из важных направлений ее клинической и научной работы, ориентированной в первую очередь на профилактику онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, является проблема заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища.

В 1997 г. В.Н. Прилепская стала инициатором создания и президентом Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», работа которой направлена на совершенствование профилактической и лечебной помощи женщинам, в частности с заболеваниями шейки матки и инфекциями половых путей.

С 1993 г. и по настоящее время В.Н. Прилепская – бессменный президент Российского общества по контрацепции, целью которого является снижение числа абортов и улучшение демографического потенциала страны. Обе общественные организации успешно функционируют в течение многих лет на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Вера Николаевна являлась одним из первых организаторов и руководителей форума «Мать и Дитя», конгрессов по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, пользующихся большой популярностью среди врачей.

На протяжении 10 лет профессор Прилепская работала на посту председателя проблемной комиссии Российской академии медицинских наук и председателя комиссии Фармакологического комитета Минздрава России по препаратам, применяемым в акушерстве и гинекологии.

Характерная профессиональная черта Веры Николаевны – беспрестанный поиск новых решений, улучшающих акушерско-гинекологическую практику. Она постоянно внедряет новые технологии, является автором 30 методических рекомендаций и изобретений. Под ее руководством разработаны и внедрены новые рекомендации по диагностике и лечению половых инфекций, разработана тактика дифференцированного применения методов контрацепции, детально изучены лечебные аспекты современных контрацептивных средств. На основании этих исследований издано первое и впоследствии многократно переизданное национальное «Руководство по контрацепции».

Под руководством профессора Прилепской защищены 52 кандидатские и докторские диссертации, создана целая школа врачей. Результаты ее научных исследований нашли отражение более чем в 1200 научных работах, она – автор и соавтор 37 книг, научный редактор более 20 медицинских книг иностранных ученых. Только за последние 5 лет увидели свет около 100 ее публикаций в ведущих российских и зарубежных журналах. Общее количество ссылок на публикации профессора Прилепской в российской eLIBRARY.RU составляет более 11 тыс.

Наибольшей популярностью среди врачей пользуются «Практическое руководство по гинекологической эндокринологии», «Руководство по охране репродуктивного здоровья», «Кольпоскопия – руководство для врачей», «Клиническая гинекология», «Поликлиническая гинекология», «Заболевания шейки матки и генитальные инфекции», «Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий» и др. В 2023 г. вышли в свет «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции», разработанные ведущими научными экспертами под руководством Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской.

Профессор Прилепская – известный у нас и признанный за рубежом главный исследователь многих международных и отечественных многоцентровых клинических исследований.

Как высококвалифицированный опытный врач акушер-гинеколог широкого профиля Вера Николаевна ведет большую клиническую и консультативную работу. В течение многих лет она – консультант Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ.

В настоящее время В.Н. Прилепская – член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, заместитель председателя специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», член президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC), член Европейского общества по генитальным инфекциям и неоплазиям (Eurogin), член Европейской Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки, член Европейской ассоциации гинекологов-эндокринологов, почетный член Венгерского общества акушеров-гинекологов, Смоленского государственного медицинского университета и др.

Много времени и сил Вера Николаевна отдает редакторской работе. Она – главный редактор журнала «Гинекология», член редакционной коллегии журналов «Акушерство и Гинекология», «Проблемы репродукции», «Consilium Medicum», «Медицинский оппонент», «Доктор.Ру» и ряда других.

Большая научная и организаторская работа В.Н. Прилепской высоко оценена государством. За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд В.Н. Прилепская награждена государственными наградами: медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом «Знак Почета», Почетной грамотой Президента РФ, а также медалями «Ветеран труда», «За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР», «В память 850-летия Москвы», почетными грамотами Министерства здравоохранения РФ. В 2016 г. профессор В.Н. Прилепская награждена медалью Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью за большой вклад в развитие проблемы контрацепции и репродуктивного здоровья на международном уровне.

Профессор Вера Николаевна Прилепская продолжает работу в качестве руководителя научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», активно занимается клинической и педагогической работой, участвует в форумах, конференциях, конгрессах, делится с учениками и коллегами клиническим, научным и жизненным опытом.

На протяжении 25 лет Вера Николаевна Прилепская – главный редактор журнала «Гинекология», под ее руководством он стал площадкой для публикации статей по наиболее актуальным проблемам гинекологии и акушерства.

Редакция и читатели журнала «Гинекология», коллеги и ученики от всей души поздравляют Веру Николаевну с юбилеем!

Желаем Вере Николаевне крепкого здоровья, активного долголетия и дальнейших профессиональных достижений на благо женщин и детей!



OMNIDOCTOR.RU

Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины

Е.В. Митюрин[✉], С.Г. Перминова, Е.С. Санникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование включены 432 женщины, которые обратились для проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), из них основная группа – 214 с ВИЧ-инфекцией, контрольная – 218 без ВИЧ-инфекции. В основной группе выполнено 182 «свежих» цикла ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) и 162 криоцикла, в контрольной – 271 и 195 циклов соответственно.

Результаты. Медиана «стажа» ВИЧ-инфекции составила 9,8 (5,7; 12,4) года, преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), продолжительность антиретровирусной терапии – 4,5 (2,4; 8) года. Уровни CD4+ лимфоцитов [630 (496; 791) кл/мкл] свидетельствовали об относительно благополучном состоянии иммунной системы, что обусловлено приемом антиретровирусной терапии. В основной группе исследования получено существенно меньшее количество ооцит-кумулюсных комплексов [6,5 (3; 12) и 9 (6; 15); $p < 0,001$], зигот [4 (2; 8) и 6 (4; 10); $p < 0,001$] и бластоцист [2 (0; 2) и 4 (1; 6); $p < 0,001$] в сравнении с контрольной группой. Количество ооцитов, оплодотворившихся аномально (3 и более PN), значимо выше в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками – 0,21 (0,7) и 0,09 (0,2); $p = 0,018$. Оценка эффективности «свежих» циклов ЭКО/ИКСИ показала, что у ВИЧ-инфицированных женщин существенно более низкая частота клинической (16,5 и 32,8%; $p = 0,001$) беременности, а также живорождений (12,2 и 31,5%; $p < 0,001$). Анализ исходов криоциклов выявил, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота клинической беременности (27,6 и 41%; $p = 0,014$) и родов (16,7 и 27,7%; $p = 0,021$) существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами (40%; $p = 0,910$ и 25,7%; $p = 0,809$ соответственно).

Заключение. При проведении ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается низкая частота наступления беременности как в «свежих», так и в криоциклах при использовании собственных ооцитов. Снижение количества получаемых ооцитов/эмбрионов, а также высокая доля аномального оплодотворения у пациенток с ВИЧ-инфекцией позволяют предположить наличие ооцитарного фактора как основной причины низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, вирус иммунодефицита человека

Для цитирования: Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Санникова Е.С. Исходы вспомогательных репродуктивных технологий в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины. Гинекология. 2023;25(4):378–382. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202421

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of assisted reproductive technologies in discordant couples with HIV-infected women

Helen V. Mituyrina[✉], Svetlana G. Perminova, Elena S. Sannikova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) in discordant couples with HIV-infected women.

Materials and methods. The prospective clinical study included 432 women who received an in vitro fertilization (IVF) program. The main group included 214 subjects with HIV infection, and the control group included 218 subjects without HIV infection. In the main group, 182 "fresh" IVF/ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) cycles and 162 cryocycles were performed; in the control group, 271 and 195 cycles, respectively.

Results. The median length of HIV infection was 9.8 (5.7; 12.4) years, subclinical stage 3 of the disease prevailed (59.8%), and the duration of antiretroviral therapy was 4.5 (2.4; 8) years. The CD4+lymphocyte count [630 (496; 791) cells/ μ L] indicated a relatively "good" state of the immune system due to the antiretroviral therapy. In the main group, a significantly lower number of oocyte-cumulus complexes [6.5 (3; 12) and 9 (6; 15); $p < 0.001$], zygotes [4 (2; 8) and 6 (4; 10); $p < 0.001$] and blastocysts [2 (0; 2) and 4 (1; 6); $p < 0.001$] were obtained in comparison with the control group. The number of abnormally fertilized oocytes (3 or more PN) was significantly higher in the group of HIV-infected women compared to HIV-negative ones – 0.21 (0.7) and 0.09 (0.2) ($p = 0.018$), respectively. Evaluation of the effectiveness of "fresh" IVF/ICSI cycles showed that HIV-infected women had a significantly lower incidence of clinical pregnancy (16.5 and 32.8%; $p = 0.001$), as well as live births (12.2 and 31.5%; $p < 0.001$). Analysis of cryocycle outcomes showed that using their own oocytes in women with HIV infection, the frequency of clinical pregnancy (27.6 and 41%; $p = 0.014$) and childbirth (16.7 and 27.7%; $p = 0.021$) is significantly lower than in patients without HIV infection, and in cases of using donor oocytes, these indicators are comparable between the groups (40%; $p = 0.910$ and 25.7%; $p = 0.809$, respectively).

Conclusion. ART in HIV-infected women is associated with low pregnancy rates in both "fresh" and cryocycles using their own oocytes. The decrease in the oocytes/embryos obtained and the high proportion of abnormal fertilization in HIV-infected patients suggest the presence of oocyte factor as the main cause of the low effectiveness of ART programs in this group of patients.

Keywords: assisted reproductive technologies, human immunodeficiency virus

For citation: Mituyrina HV, Perminova SG, Sannikova ES. Outcomes of assisted reproductive technologies in discordant couples with HIV-infected women. Gynecology. 2023;25(4):378–382. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202421

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Митюрин Елена Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mity-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8830-2158

[✉]Helen V. Mituyrina – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mity-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8830-2158

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире проживают около 40 млн человек с ВИЧ-инфекцией [1]. В Российской Федерации по состоянию на 31 декабря 2021 г. проживали 1 137 596 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции [2]. Среди лиц, живущих с ВИЧ, преобладают мужчины (62%). Однако в последнее время отмечается «феминизация» эпидемии, что обусловлено ростом гетеросексуального пути инфицирования. Так, в 2020 г. на долю женщин приходилось 39,3% впервые зарегистрированных случаев заболевания [3]. Инфекция поражает людей всех возрастов, но особенно часто (86%) встречается у лиц репродуктивного возраста, многие из них планируют рождение детей [4].

Разработка и внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) привели к пересмотру прежних взглядов, и в настоящее время ВИЧ-инфекцию рассматривают не как фатальную патологию, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание. Более того, своевременное назначение АРТ наряду с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни позволяет пациентам с ВИЧ-инфекцией планировать беременность, а при сохраненной фертильности у обоих супругов существует возможность самостоятельного зачатия [5, 6]. Однако результаты большинства исследований показывают снижение фертильности как женщин, так и мужчин с ВИЧ-инфекцией [5–8]. В этой связи вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ-положительных пациентов, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных парах. Исследования по оценке эффективности ВРТ в супружеских парах при ВИЧ-инфекции у женщины немногочисленны и противоречивы. Ряд авторов показывают, что у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается снижение параметров овариального резерва, более высокая частота отмены цикла стимуляции и, как результат, повышение потребности в больших дозах гонадотропинов [5–9]. Другие авторы не отмечают отличий в параметрах овариального резерва, стимуляции функции яичников, оогенеза и эмбриогенеза у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми пациентками [10]. При этом в большинстве исследований показана низкая эффективность программ ВРТ в данной группе больных. По разным данным частота наступления беременности колеблется от 6,7 до 24,1%, что существенно ниже по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции [5, 8, 11, 12]. Причина низкой эффективности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в данной категории больных остается до конца не ясной.

Цель исследования – оценить эффективность ВРТ в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины.

Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование включены 432 женщины, которые обратились для проведения программы ЭКО, из них основная группа – 214 пациенток с ВИЧ-

инфекцией, контрольная – 218 без ВИЧ-инфекции. В основной группе выполнено 182 «свежих» цикла ЭКО/ИКСИ (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) и 162 криопотокола, в контрольной – 271 и 195 циклов соответственно. Критериями включения в основную группу явились ВИЧ-инфекция в 3 субклинической, 4А-, 4Б-, 4В-стадиях, фаза ремиссии; применение АРТ, неопределяемая вирусная нагрузка в двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом не менее 3 мес; наличие информированного согласия на участие в данном исследовании. Критерии исключения: ВИЧ-положительный статус у мужчины, наличие противопоказаний к проведению ВРТ. Критерии включения в группу контроля: отсутствие ВИЧ-инфекции у обоих супругов, перенос 1 эмбриона. Статус по ВИЧ-инфекции и состояние иммунной системы оценивали на основании данных о стадии, фазе заболевания, показателях вирусной нагрузки, уровнях CD4+, CD8+-лимфоцитов в крови.

Стимуляцию овуляции проводили в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, стартовая доза которого подбиралась в зависимости от возраста пациентки, данных гормонального исследования и числа антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании на 2–3-й день менструального цикла. При достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм начинали введение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с целью предупреждения эндогенных паразитарных пиков лютеинизирующего гормона.

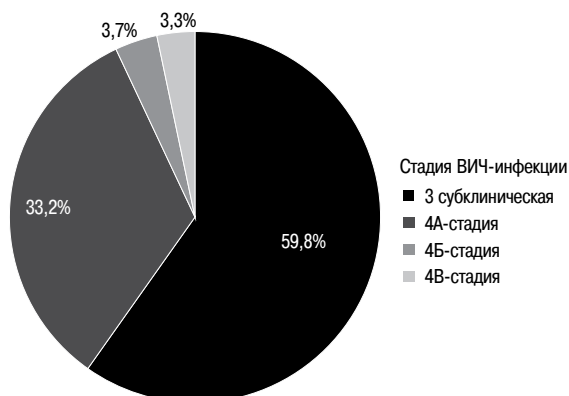
Триггер овуляции назначали при достижении лидирующими фолликулами диаметра 17–18 мм. Для финального созревания ооцитов использовали человеческий хорионический гонадотропин человека в дозе 10 тыс. МЕ, а при наличии более 15 доминантных фолликулов в обоих яичниках – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Аспирацию ооцитов осуществляли через 35–36 ч после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов проводили методом ИКСИ. Оценка качества эмбрионов осуществлялась на основании совокупности следующих параметров: скорость дробления эмбрионов, симметричность blastomeres, степень цитоплазматической фрагментации, мультиинуклеарность blastomeres. Перенос 1-го эмбриона проводили на 3–5-е сутки культивирования, оставшиеся эмбрионы 1–2-й степени качества криоконсервировали. В поддержке посттрансферного периода использовали микроинизированный прогестерон в суточной дозе 600 мг следующего дня после пункции. Подготовку эндометрия в криоциклах проводили с использованием циклической гормональной терапии препаратами натуральных эстрогенов и микроинизированного прогестерона. В донорских программах использовали только «свежие» ооциты донора, полученные эмбрионы криоконсервировали, перенос осуществляли в криоциклах. Эффективность лечения оценивали по показателям частоты наступления беременности на перенос эмбрионов. Биохимическая беременность диагностирована на 12–14-й день после переноса эмбрионов при уровне β-субъединицы хорионического гонадотропина

Перминова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

Санникова Елена Сергеевна – эмбриолог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: el.sannikowa2013@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-2351-3400

Svetlana G. Perminova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

Elena S. Sannikova – embryologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: el.sannikowa2013@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-2351-3400

Рис. 1. Распределение пациенток в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.**Fig. 1. Distribution of patients by the stage of HIV infection.**

в сыворотке крови более 20 МЕ/л. Клиническую беременность подтверждали при визуализации в полости матки плодного яйца, содержащего живой эмбрион через 5–6 нед после переноса.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 22. Оценку вида распределения данных проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При распределении данных, отличным от нормального, определяли медиану и квартили – Me (Q1; Q3), а для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Для сравнения категориальных данных, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту – 36 (32; 39) и 35 (33; 38) лет соответственно; $p = 0,157$. Медиана «стажа» ВИЧ-инфекции составила 9,8 (5,7; 12,4) года, преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), в каждом третьем случае встречалась 4А- (33,2%), а 4Б- (3,7%) и 4В- (3,3%) стадии наблюдались одинаково часто (рис. 1).

Перед проведением программы ЭКО все пациентки получали комбинированную АРТ, в том числе 161 (75,2%) – препараты группы нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеаз, 30 (14%) – НИОТ и ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, 20 (9,3%) – НИОТ и ингибиторы интегразы, 3 (1,4%) – три препарата группы НИОТ. Медиана продолжительности АРТ составила 4,5 (2,4; 8) года, а вирусная нагрузка в крови была неопределяемая в 100% случаев. Иммунный статус пациенток с ВИЧ-инфекцией перед программой ЭКО представлен в табл. 1. Уровни Т-лимфоцитов-хелперов [CD3+/CD4+ – 630 (496; 791) кл/мкл] и Т-лимфоцитов-супрессоров [CD3+/CD8+ – 756 (569; 1031) кл/мкл], а также показатели иммунореактивного индекса [CD4+/CD8+ – 0,89 (0,54; 1,1)] свидетельствовали об относительно благополучном состоянии иммунной системы, что обусловлено АРТ.

При анализе параметров овариальной стимуляции выявлено, что стартовая [225 (225; 300) и 225 (225; 225) МЕ; $p = 0,01$] и суммарная [2250 (1875; 2700) и 1950 (1725; 2325) МЕ; $p < 0,001$] дозы гонадотропинов, а также длительность стимуляции [10 (9; 11) и 10 (9; 10) дней; $p < 0,001$] существенно выше у женщин с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентками.

Таблица 1. Показатели Т-клеточного иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией**Table 1. Indicators of T-cell immunity in female patients HIV-infected**

Показатели	ВИЧ-инфицированные пациентки, n=214
Т-лимфоциты-хелперы (CD3+/CD4+), абс.	630 (496; 791)
Т-лимфоциты-хелперы (CD3+/CD4+), %	35 (30; 40)
Т-лимфоциты-супрессоры (CD3+/CD8+), абс.	756 (569; 1031)
Т-лимфоциты-супрессоры (CD3+/CD8+), %	38 (32; 48)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD4+/CD8+)	0,89 (0,54; 1,1)

Примечание. Показатели представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25-й (нижний) квартиль, Q3 – 75-й (верхний) квартиль.

Таблица 2. Эффективность «свежих» циклов ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины и в контрольной группе**Table 2. Efficacy of "fresh" IVF cycles in discordant couples with HIV-infected women and in the control group**

Исходы	ВИЧ «+», % (абс.) n=115	ВИЧ «-», % (абс.) n=232	p*
Биохимическая беременность	24,3 (28)	39,2 (91)	0,006
Клиническая беременность	16,5 (19)	32,8 (76)	0,001
Ранние репродуктивные потери	4,3 (5)	0,9 (2)	0,03
Поздний выкидыш	–	0,4 (1)	0,481
Роды	12,2 (14)	31,5 (73)	<0,001

* $p < 0,05$ (95% уровень значимости) – статистически значимые отличия.

В основной группе получено существенно меньшее количество ооцит-кумулюсных комплексов [6,5 (3; 12) и 9 (6; 15); $p < 0,001$], зрелых ооцитов МП [5 (2; 9) и 8 (5; 12); $p < 0,001$], зигот [4 (2; 8) и 6 (4; 10); $p < 0,001$], бластоцист [2 (0; 2) и 4 (1; 6); $p < 0,001$] и витрифицированных эмбрионов [1 (0; 3) и 2 (0; 4); $p = 0,002$] в сравнении с контрольной группой. Следует отметить, что количество ооцитов, оплодотворившихся anomalно (3 и более пронуклеусов), существенно выше, а частота бластуляции (51 и 54,4%; $p < 0,001$) и количество эмбрионов отличного качества [0,68 (1,3) и 0,96 (1,5); $p = 0,015$] статистически значимо ниже в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками [0,21 (0,7) и 0,09 (0,2); $p = 0,018$].

Селективный перенос 1 эмбриона выполнен в 115 из 182 (63,1%) циклов в группе с ВИЧ-положительным статусом женщин и в 232 из 271 (85,6%) в группе контроля, наиболее часто на 5–е сутки культивирования – 5 (3; 5) и 5 (4; 5); $p = 0,546$.

Оценка эффективности «свежих» циклов ЭКО/ИКСИ показала, что у ВИЧ-инфицированных женщин существенно более низкая частота биохимической (24,3 и 39,2%; $p = 0,006$) и клинической (16,5 и 32,8%; $p = 0,001$) беременности и живорождений (12,2 и 31,5%; $p < 0,001$). Частота ранних репродуктивных потерь также значимо выше в группе пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами (4,3 и 0,9%; $p = 0,03$), а поздний выкидыш наблюдался только в 1 (0,4%) случае в контрольной группе ($p = 0,481$); табл. 2.

Оценка эффективности криоциклов в изучаемых группах пациенток приведена в табл. 3. Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных женщин в 35 из 162 (21,6%) криоциклов эмбрионы получены с использованием ооцитов донора.

Анализ эффективности криопротоколов показал, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота биохимической (35,4 и 50,8%; $p = 0,007$), клинической беременности (27,6 и 41%; $p = 0,014$) и родов (16,7 и 27,7%; $p = 0,021$) существенно ниже, чем у пациенток

без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами. Частота ранних репродуктивных потерь и позднего выкидыша не зависела от ВИЧ-статуса пациенток и от используемых для оплодотворения ооцитов.

Обсуждение

Достижения в лечении ВИЧ-инфекции привели к снижению смертности и улучшению качества жизни пациентов данной группы, что позволяет им планировать беременность как самостоятельно, так и с применением ВРТ. При этом рост числа дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые обращаются для проведения ВРТ как в случаях бесплодия, так и по эпидемиологическим показаниям, обуславливает необходимость изучения эффективности программы ЭКО/ИКСИ в этой группе пациентов.

Женщины с ВИЧ-инфекцией имели длительный «стаж» заболевания и относительно непродолжительный период приема антиретровирусных препаратов. В изучаемой когорте ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием преобладала 3 субклиническая стадия заболевания (59,8%), а пациентки со стадиями 4А, Б, В находились в ремиссии не менее 6 мес. Вирусная супрессия и относительно благополучное состояние иммунной системы обусловлены приемом эффективной АРТ, что позволило пациенткам данной группы планировать беременность, в том числе с использованием методов ВРТ.

При оценке параметров овариальной стимуляции выявлено, что стартовая и суммарная дозы гонадотропинов, а также длительность стимуляции существенно выше у женщин с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентками. В ряде других работ показано, что для овариальной стимуляции у инфицированных ВИЧ женщин требовались более высокие дозы индуктора, что авторы связывают с овариальной резистентностью, обусловленной неблагоприятным воздействием АРТ на яичники [13–15]. V. Martinet и соавт. (2006 г.), С. Stora и соавт. (2016 г.), напротив, отмечают нормальную реакцию яичников на стимуляцию у пациенток с ВИЧ-инфекцией без тяжелого иммунодефицита [8, 10], а в работе С. Stora и соавт. (2016 г.) не выявлено статистически значимых различий в продолжительности овариальной стимуляции, стартовой и суммарной дозах гонадотропинов между ВИЧ-инфицированными женщинами, принимающими и не принимающими АРТ [8]. В исследовании P. Terriou и соавт. (2005 г.) показано, что наряду с большей суммарной дозой индуктора и продолжительной овариальной стимуляцией у пациенток с ВИЧ наблюдалась более высокая частота отмены цикла. Авторы высказали предположение, что причиной этого является плохое качество ооцитов, обусловленное влиянием вирусной инфекции [14].

С. Stora и соавт. (2016 г.) не выявили значимых различий в количестве полученных ооцитов, зигот, эмбрионов отличного качества у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми пациентками [8]. В настоящем исследовании, напротив, у женщин, инфицированных ВИЧ, получено существенно меньшее количество ооцит-кумулосных комплексов, ооцитов МП, зигот и витрифицированных эмбрионов в сравнении с контрольной группой. Аналогичные результаты представлены С. Vianna и соавт. (2021 г.), при этом исследователи не анализировали показатели овариального резерва [15]. В данной работе количество ооцитов, оплодотворившихся anomalно (3 и более PN), существенно выше в группе ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками. Известно, что триплоидия наиболее часто возникает при оплодотворении методом ЭКО из-за того, что ооцит не способен активировать блок полиспермии и в яйцеклетку проника-

Таблица 3. Эффективность криоциклов ЭКО в дискордантных парах с ВИЧ-инфекцией у женщины и в контрольной группе
Table 3. Efficacy of IVF cryocycles in discordant couples with HIV-infected women and in the control group

Исходы	ВИЧ «+» собственные ооциты (n=127), % (абс.)	ВИЧ «+» ооциты донора (n=35), % (абс.)	ВИЧ «-» (n=195), % (абс.)	p*
Биохимическая беременность	35,4 (45)	45,7 (16)	50,8 (99)	*0,007 **0,583
Клиническая беременность	27,6 (35)	40 (14)	41 (80)	*0,014 **0,910
Ранние репродуктивные потери	11 (14)	11,4 (4)	12,8 (25)	*0,630 **0,820
Поздний выкидыш	–	2,9 (1)	0,5 (1)	*0,420 **0,170
Роды	16,7 (21)	25,7 (9)	27,7 (54)	*0,021 **0,809

*p между группами ВИЧ «+» собственные ооциты и ВИЧ «-» (контроль); **p между группами ВИЧ «+» ооциты донора и ВИЧ «-» (контроль).

ют два сперматозоида [16]. В настоящем исследовании в 100% случаев оплодотворение выполнено методом ИКСИ. Причина образования ЗРН после ИКСИ до сих пор остается предметом дискуссий. По некоторым данным распространенность полиплоидного оплодотворения при ИКСИ составляет 1%, чаще обусловлено нарушениями в яйцеклетке и может быть следствием нарушения мейотического деления [16]. Аномальное оплодотворение, связанное с ооцитами, может быть результатом незрелости цитоплазмы, аномалий веретена деления или измененного цитоскелета из-за плохого качества ооцитов [17]. В доступной литературе мы не обнаружили сведений о частоте встречаемости аномального оплодотворения у ВИЧ-инфицированных пациенток.

В «свежих» циклах ЭКО/ИКСИ у ВИЧ-инфицированных женщин наблюдалась более низкая частота биохимической и клинической беременности, а также живорождений по сравнению со здоровыми пациентками контрольной группы. Полученные результаты согласуются с результатами исследований других авторов [14, 15]. Более того, в работе С. Stora и соавт. (2016 г.) показатели частоты наступления беременности и живорождения у пациенток с ВИЧ, не получающих АРТ, близки к таковым в контрольной группе здоровых женщин [8]. Напротив, в исследованиях V. Martinet и соавт. (2006 г.), P. Santulli и соавт. (2011 г.), S. Nurudeen и соавт. (2013 г.), N. Prisant и соавт. (2010 г.) частота клинической беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией сопоставима с контрольной группой [10, 12, 18, 19]. Причина низкой эффективности программ ЭКО в данной группе пациенток остается до конца не ясной. Обсуждается негативное влияние АРТ на качество ооцитов, что снижает их способность к оплодотворению. Косвенным подтверждением неблагоприятного воздействия АРТ на компетентность ооцитов является сопоставимая со здоровым контролем частота наступления беременности при использовании ооцитов донора [8].

Другой обсуждаемой в литературе причиной снижения частоты наступления беременности в программе ЭКО у ВИЧ-инфицированных женщин является изменение рецептивности эндометрия. Моделью для изучения влияния ВИЧ/АРТ на состояние эндометрия являются донорские программы. Так, D. Mataró и соавт. (2017 г.) в циклах с использованием ооцитов донора показали более низкую частоту клинической беременности и живорождений у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с ВИЧ-серонегативными пациентками. Поскольку в данной ситуации отсутствует неблагоприятное воздействие ВИЧ/АРТ на ооциты, авторы

предположили их влияние на рецептивность эндометрия [20]. В настоящем исследовании, напротив, при анализе исходов криоциклов выявлено, что при использовании собственных ооцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией частота биохимической, клинической беременности и родов существенно ниже, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции, а в случаях использования ооцитов донора данные показатели сопоставимы между группами. Аналогичные результаты получены другими исследователями [8]. О. Coll и соавт. (2008 г.) полагают, что влияние ВИЧ-инфекции на частоту клинической беременности является значимым только при использовании собственных ооцитов, а воздействие ВИЧ/АРТ во время имплантации уже не оказывает негативного эффекта [11].

Таким образом, при проведении ВРТ у женщин, инфицированных ВИЧ, наблюдается низкая частота наступления беременности как в «свежих», так и в криоциклах при использовании собственных ооцитов. Снижение количества получаемых ооцитов/эмбрионов, а также высокая доля аномального оплодотворения у пациенток с ВИЧ-инфекцией позволяют предположить наличие ооцитарного фактора как основной причины низкой эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №12 от 21.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Protocol №12 dated 21.12.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень от 25.07.2019. Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/ru/informacionnyj-byulleten/2019-god.html>

- byulleten/2019-god.html. Ссылка активна на 15.06.2023 [Vsemirnaya organizatsiia zdavookhraneniia. Informatsionnyi biulleten' ot 25.07.2019. Available at: <https://whodc.mednet.ru/ru/informacionnyj-byulleten/2019-god.html> Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. Справка специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>. Ссылка активна на 30.11.2023 [VICH-infektsiia v Rossiiskoi Federatsii na 31 dekabria 2021 g. Spravka Spetsializirovannogo nauchno-issledovatel'skogo otdela po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebнадзора. Available at: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>. Accessed: 30.11.2023 (in Russian)].
3. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №46, 2020. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> Ссылка активна на 30.11.2023 [VICH-infektsiia. Informatsionnyi biulleten' №46, 2020. Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebнадзора. Available at: <http://www.hivruussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> Accessed: 30.11.2023 (in Russian)].
4. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus (HIV) and infertility treatment: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;104(1):e1-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.04.004
5. Márquez M, Romero-Cores P, Montes-Oca M, et al. Immune activation response in chronic HIV-infected patients: influence of Hepatitis C virus coinfection. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119568. DOI:10.1371/journal.pone.0119568
6. Bujan L, Pasquier C. People living with HIV and procreation: 30 years of progress from prohibition to freedom? *Hum Reprod.* 2016;31(5):918-25. DOI:10.1093/humrep/dew036
7. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):136-50. DOI:10.1093/humupd/dms046
8. Stora C, Epelboin S, Devouche E, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1193-201. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.12.138
9. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(5):313-7 [in French]. DOI:10.1016/j.gyobfe.2009.07.019
10. Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, et al. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1212-7. DOI:10.1093/humrep/dei493
11. Coll O, Lopez M, Hernandez S. Fertility choices and management for HIV-positive women. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3(2):186-92. DOI:10.1097/COH.0b013e3282f51219
12. Santulli P, Gayet V, Fauque P, et al. HIV-positive patients undertaking ART have longer infertility histories than age-matched control subjects. *Fertil Steril.* 2011;95(2):507-12. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.09.018
13. Coll O, Suy A, Figueras F, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS.* 2006;20(1):121-3. DOI:10.1097/01.aids.0000196161.25647.35
14. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, et al. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2838-43. DOI:10.1093/humrep/dei119
15. Vianna CA, Dupont C, Selleret L, et al. Comparison of in vitro fertilization cycles in couples with human immunodeficiency virus type 1 infection versus noninfected couples through a retrospective matched case-control study. *F S Rep.* 2021;2(4):376-85. DOI:10.1016/j.xfre.2021.04.008
16. Атлас эмбриологии. Последовательные поэтапные изображения (timelaps-технология). Под ред. А. Кэмпбел, С. Фишела. М.: МЕДпресс-информ, 2018; с. 44-7 [Atlas embriologii. Posledovatel'nye pokadrovye izobrazheniia (timelaps-tekhnologiia). Pod red. A Kempbel, S Fishela. Moscow: MEDpress-inform, 2018; s. 44-7 (in Russian)].
17. Tsai NC, Su YT, Lin YJ, et al. Monopronucleated (1PN) and tripronuclear (3PN) zygotes formation during assisted reproduction in POSEIDON group 4 patients: Emphasizing on polar bodies. *J Obstet Gyn Res.* 2021;47(9):3232-40. DOI:10.1111/jog.14910
18. Nurudeen SK, Grossman LC, Bourne L, et al. Reproductive outcomes of HIV seropositive women treated by assisted reproduction. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(3):243-9. DOI:10.1089/jwh.2012.3855
19. Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G, et al. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1020-3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1663
20. Mataró D, García D, Coll O, et al. Lower endometrial receptivity in HIV-infected women receiving oocyte donation: a comorbidity of HIV infection? *Hum Reprod Open.* 2017;2017(3):hox019. DOI:10.1093/hropen/hox019

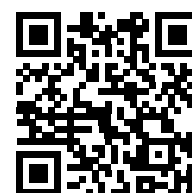
Статья поступила в редакцию /

The article received: 18.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами оксидативного стресса

О.Г. Тишкова[✉], Л.В. Дикарева, К.М. Романенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Цель. Исследование проведено с целью изучения уровня цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) и его взаимосвязи с маркерами оксидативного стресса (ОС) в качестве предикторов неразвивающейся беременности (НБ).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 80 женщин, из которых 40 пациенток с диагнозом НБ на сроке 5–9 нед гестации составили основную группу исследования. В группу контроля вошли 40 женщин, решивших прервать беременность по желанию в аналогичные сроки. Маркеры ОС, включая малоновый диальдегид, карбонильные группы белков и антиоксидант супероксиддисмутазу, а также цитокин GDF-15 определяли в сыворотке крови, аспирационной жидкости и в тканях хориона у женщин с нормально протекающей и НБ на сроках 5–9 нед гестации.

Результаты. Результаты показали, что сложный баланс, поддерживаемый между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной активностью, при НБ смещен сторону окислительных реакций ($p < 0,05$) и сопряжен с неферментативным перекисным окислением липидов, а окислительный стресс может стать ведущим фактором в патогенезе НБ. Уровни цитокина GDF-15 статистически значимо выше определялись в аспирационной жидкости и тканях хориона у пациенток исследуемых групп, а низкие концентрации уровня GDF-15 у пациенток с НБ в аспирационной жидкости и тканях хориона определяют роль этого белка как важного регулятора провоспалительных молекул ($p < 0,05$). Кроме того, снижение уровня GDF-15 отрицательно коррелирует с маркерами ОС, такими как малоновый диальдегид и антиоксидант супероксиддисмутазу, что предполагает роль этого цитокина в процессах перекисидации и развитии ОС.

Заключение. На наш взгляд, изучение биомаркеров из независимых патологических путей в качестве предикторов невынашивания беременности позволит клиницистам более точно стратифицировать и прогнозировать риски ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: оксидативный стресс, фактор дифференцировки роста-15, неразвивающаяся беременность

Для цитирования: Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Романенко К.М. Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами оксидативного стресса. Гинекология. 2023;25(4):383–388. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202439

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers

Olga G. Tishkova[✉], Lyudmila V. Dikareva, Kristina M. Romanenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Aim. The study aimed to investigate the level of growth differentiation factor-15 (GDF-15) and its relationship to markers of oxidative stress (OS) as predictors of missed miscarriage (MM).

Materials and methods. A prospective cohort study of 80 females was conducted. The main group included 40 patients with MM at 5–9 weeks of gestation; the control group included 40 females with elective termination at the same gestation period. OS markers, including malonic dialdehyde, carbonyl groups of proteins, and the superoxide dismutase antioxidant enzyme, as well as the GDF-15, were measured in serum, aspiration fluid, and chorionic tissues in women with normal pregnancy and MM at 5–9 weeks of gestation.

Results. The results showed that the complex balance maintained between the production of reactive oxygen species and antioxidant activity in MM is shifted towards oxidative reactions ($p < 0.05$) and is associated with non-enzymatic lipid peroxidation, and OS can become a leading factor in the pathogenesis of MM. The GDF-15 levels were significantly higher in aspiration fluid and chorionic tissues in patients of the study groups; low concentrations of GDF-15 in MM patients in aspiration fluid and chorionic tissues highlight the role of this protein as an important regulator of proinflammatory molecules ($p < 0.05$). In addition, a decrease in the GDF-15 level negatively correlates with OS markers, such as malonic dialdehyde and the superoxide dismutase antioxidant enzyme, suggesting the role of this cytokine in peroxidation and OS development.

Conclusion. The study of biomarkers of independent pathological pathways as predictors of miscarriage will allow clinicians to stratify and predict the risks of early reproductive loss more accurately.

Keywords: oxidative stress, growth differentiation factor-15, missed miscarriage

For citation: Tishkova OG, Dikareva LV, Romanenko KM. Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers. Gynecology. 2023;25(4):383–388. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202439

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тишкова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: tishkov2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1894-5809; SPIN-код: 8648-6527

[✉]Olga G. Tishkova – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: tishkov2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1894-5809; SPIN code: 8648-6527

Введение

Одной из частых форм ранних репродуктивных потерь среди клинически подтвержденных беременностей остается неразвивающаяся беременность (НБ). В связи со сложностью статистической обработки на сегодняшний день нет точных данных о частоте НБ в структуре невынашивания беременности. Согласно одним исследованиям, встречаемость данной патологии составляет около 2% при одноплодных и увеличивается вдвое при многоплодных беременностях, согласно другим, достигает 15% и возрастает с паритетом неудач гестации [1]. Однако достоверно установлено, что около 60–70% самопроизвольных прерываний беременности на ранних сроках обусловлены именно НБ [2].

Полиэтиологичность и многофакторность патогенетических механизмов НБ определяют сложность этой патологии среди других форм ранних репродуктивных потерь [3]. В то время как примерно 50% связаны с хромосомными аномалиями [4], остальные являются зуплоидными и могут происходить в результате нарушения процессов как имплантации, так и эмбриогенеза.

Роль процессов свободнорадикального окисления и клеточно-опосредуемых иммунных механизмов в патогенезе НБ продолжает активно изучаться. Установлено, что чрезмерный плацентарный оксидативный стресс (ОС) на ранних сроках беременности играет роль в патогенезе гестационного сахарного диабета, задержки роста и аномалий развития плода [5].

В случаях, когда под воздействием как экзогенных, так и эндогенных патологических факторов происходит нарушение баланса оксидантно-прооксидантной системы, в организме человека накапливается большое количество активных форм кислорода (АФК). Избыточное количество АФК запускает процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием вторичных соединений – альдегидов, особенно токсичным из которых является малоновый диальдегид (МДА), оказывающий повреждающее действие на клеточные мембраны и ее рецепторы. Патологическому окислительному воздействию подвержены также белки и нуклеиновые кислоты. АФК, модифицируя аминокислотные остатки, образуют карбонильные группы, меняя не только первичную, но и вторичную и третичную структуры с формированием белок-белковых сшивок и S-S-мостиков [6].

В последние годы большой интерес вызывают биомаркеры из независимых патологических путей. Одним из таких маркеров является фактор роста и дифференцировки-15 (GDF-15), дивергентный член суперсемейства человеческого трансформирующего фактора роста β , также известный как ингибирующий макрофаги цитокин (MIC)-1 [7]. Как и другие белки семейства трансформирующего фактора роста β , этот цитокин регулирует миграцию и адгезию клеток, ремоделирование тканей, подавляя как развитие линии моноцитов/макрофагов, так и их способность продуцировать провоспалительные медиаторы. Исследования показали, что в физиологических условиях GDF-15 активно экспрессируется клетками трофобласта и в значимом для цитокина количестве определяется в амниотической жидкости и сыворотке крови (СК) беременных

женщин [8]. Кроме этого, GDF-15 выявлен в стромальных клетках, люминальных и железистых эпителиальных клетках децидуальной оболочки во время I триместра [9]. В работах S. Seegerer и соавт. (2012 г.) установлено, что GDF-15 может индуцировать образование в децидуальной ткани иммуноtolерантного подтипа дендритных клеток [10]. Предполагается, что GDF-15 помогает поддерживать беременность, подавляя выработку провоспалительных цитокинов, регулируя инвазию трофобласта [11].

Установлено, что правильная координация уровня активируемых иммунными клетками цитокинов как воспалительного, так и провоспалительного действия может стать решающей в исходах беременности. Согласно данным S. Tong и соавт., увеличение уровня GDF-15 в СК на ранних сроках может играть иммуномодулирующую роль и способствовать успешному течению беременности [12]. Однако GDF-15 также широко известен как стресс-индуцируемый белок, активируемый в ответ на клеточное повреждение и воспаление [13]. Исследования A. Simm и соавт. (2008 г.) показали, что ОС может индуцировать экспрессию GDF-15 с помощью факторов транскрипции p53 или протеина ранней реакции роста-1 [14].

Цель исследования – определить уровень и проанализировать взаимосвязь цитокина GDF-15 и биохимических маркеров ОС у женщин с нормально прогрессирующей и НБ в качестве предикторов невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы

Научная работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» (выписка из протокола заседания №3 от 18.10.2016) и выполнялась в соответствии со стандартами и принципами Хельсинкской декларации при наличии добровольного информированного согласия всех обследованных пациенток. Проведено проспективное когортное исследование 80 женщин, из которых 40 пациенток с диагнозом НБ на сроке 5–9 нед гестации составили основную группу исследования. В группу контроля вошли 40 женщин, решивших прервать беременность по желанию в аналогичные сроки. Прерывание беременности по желанию пациенток проводили методом вакуум-аспирации полости матки. Из исследования исключены пациентки с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, с индексом массы тела >25, эндокринной патологией, маточным фактором невынашивания, антифосфолипидным синдромом и врожденными тромбофилиями в анамнезе, также женщины, у которых беременность протекала на фоне рвоты беременных и с подтвержденным патологическим кариотипом плода, и пациентки, у которых беременность наступила в результате программ экстракорпорального оплодотворения. После сбора анамнеза, стандартного клинико-диагностического обследования и формирования групп с использованием критериев исключения всем пациенткам проводился забор крови из периферической вены, а в ходе выполнения вакуум-аспирации получены аспирационная жидкость (АЖ) из полости матки и ткани хориона.

Определение скорости ПОЛ проводили по способности тиобарбитуровой кислоты реагировать с МДА в биологи-

Дикарева Людмила Васильевна – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: dikarevalv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9179-1669

Романенко Кристина Михайловна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: kris_romanenko00@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8045-0110

Lyudmila V. Dikareva – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: dikarevalv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9179-1669

Kristina M. Romanenko – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: kris_romanenko00@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8045-0110

Таблица 1. Особенности репродуктивной функции и акушерско-гинекологической патологии пациенток исследуемых групп
Table 1. Features of reproductive function and obstetric-gynecological pathology of patients

Особенности репродуктивной функции	Группа контроля (n=40), абс. (%)	НБ (n=40), абс. (%)
Роды	33 (82,5)	16 (40)*
Самопроизвольный выкидыш	2 (5)	9 (22,5)*
Два и более искусственных аборта	11 (27,5)	5 (12,5)*
Искусственный аборт	29 (72,5)	9 (22,5)*
Операция кесарева сечения	7 (17,5)	12 (29,2)*
Ранее перенесенная НБ	2 (5)	14 (35)*
Две и более НБ в анамнезе	0 (0)	5 (12,5)*
Внематочная беременность	2 (5)	0 (0)
Хронический сальпингоофорит, метроэндометрит	5 (12,5)	8 (20)*
Кисты яичников	0 (0)	3 (7,5)*
Эндометриоз тела матки	2 (5)	5 (12,5)*
Бесплодие	0 (0)	7 (17,1)*
Миома матки	5 (12,5)	8 (20)*

*Здесь и далее в табл. 2–4: различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели уровней биохимических маркеров оксидативного стресса
Table 2. Levels of biochemical markers of oxidative stress

Обследованные группы	Уровни биохимических маркеров ОС					
	МДА, мкмоль/л		КГБ, нмоль/мг		СОД, у.е./мг	
	СК	АЖ	СК	АЖ	СК	АЖ
Группа исследования (n=40)	3,1±0,24*	8,8±0,37*	55,9±0,23*	32,2±0,82*	22,6±0,41	32,2±0,34
Группа контроля (n=40)	2,8±0,2	4,0±0,42	36,7±1,54	13,3±0,38	24,6±0,71	24,9±0,41

ческих субстратах по методике И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977 г.), в модификации Е.А. Строева и Е.Г. Макарова (1986 г.) [15]. Также определялась скорость исходного ПОЛ (исх. ПОЛ), спонтанного (сп. ПОЛ) и аскорбатзависимого (аск. ПОЛ) в тканях хориона, которая измерялась в нмоль/ч образованного МДА. Окислительную модификацию белков выполняли, используя методику Е.Е. Дубининой и соавт., основанную на качественной реакции взаимодействия основных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином и регистрации уровня карбонильных производных (Е.Е. Дубинина и соавт., 1995) [16]. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) – металлофермента, который активно защищает мембраны клеток от повреждающего воздействия свободных радикалов, выполняли по методу С. Чевари и соавт. (1985 г.), который основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы [17]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Beckman Coulter DU-800 при длине волны 540 нм. Активность СОД рассчитывали (в процентах блокирования) по формуле:

$$\% \text{ блокирования} = (E_0 - E_{\text{пр}}) / E_0 \times 100\%,$$

где E_0 – экстинкция реакционной смеси в отсутствие СОД (нулевой пробы); $E_{\text{пр}}$ – экстинкция исследуемой пробы в состоянии равновесия.

СОД в гомогенате тканей хориона определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Stat Fax 4200 (США).

Уровень GDF-15 в исследуемых биологических жидкостях и тканях определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Stat Fax 4200 (США), аналитического набора Human GDF-15/MIC-1 ELISA (BioVendor, Чехия) с диапазоном измерения 22–4480 пг/мл и чувствительностью 22 пг/мл. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.

Описание количественных признаков при нормальном или близком к нормальному распределению представлено в виде $M(S)$, где M – выборочная средняя величина, S – стандартное отклонение, и доверительного интервала – ДИ (5–95%). При распределении, отличном от нормального, данные представляли с использованием медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей ($Q1-Q3$) в виде $Me [25-75\%]$. Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий Фишера (F) с поправкой Йетса. Достоверность различия двух независимых выборок оценивали с использованием параметрического t -критерия Стьюдента и непараметрический критерия Манна-Уитни. Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате изучения клинико-анамнестических данных установлено, что средний возраст пациенток исследуемых групп не имел статистически значимой разницы в группах и составил 30,7 (ДИ 29,5–31,8; $p = 0,895$). В группе исследования 39 (97,5%) пациенток состояли в браке, в группе контроля – 33 (82,5%; $p = 0,0624$). В группе исследования средний возраст супругов составил 33,2 года (ДИ 31,5–34,8), в группе контроля – 34,9 года (ДИ 33,2–36,5) и не имел статистически достоверного различия ($p = 0,1416$). Анализ данных соматической патологии показал, что у пациенток исследуемой группы хронические заболевания почек ($p = 0,4225$), хроническая анемия ($p = 0,3476$) в анамнезе встречались достоверно чаще. При изучении гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп статистически достоверных различий в менархе ($p = 1,000$), регулярности ($p = 0,6712$) и длительности менструального цикла ($p = 0,8932$) не установлено. Анализ показателей репродуктивной функции и акушерско-гинекологической патологии представлен в табл. 1.

Ранее мы уже изучали концентрации уровня биохимических маркеров ОС, таких как МДА, карбонильные группы белков (КГБ) и СОД в СК и АЖ, у пациенток с НБ и определили их как потенциальные прогностические маркеры невынашивания беременности (табл. 2).

В исследовании мы продолжили изучение содержания маркеров ОС (исх., сп. и аск. ПОЛ по уровню МДА) и СОД, но уже в тканях хориона у пациенток с прогрессирующей и НБ (табл. 3).

Содержание уровня GDF-15 в СК здоровых небеременных женщин ранее представлено в работах А.С. Гончаровой (2016 г.), где показатель составил 974,1 пг/мл [18].

В нашем исследовании уровень GDF-15 определяли в СК, АЖ и тканях хориона у женщин с нормальной, прогрессирующей и с НБ (табл. 4).

Целью работы стало также установить связь между биохимическими показателями, которую определяли, используя корреляционный анализ Спирмена (табл. 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что статистически значимые уровни маркеров ОС и цитокина GDF-15 определялись преимущественно в АЖ и тканях хориона, что подтверждает теорию о роли локального гомеостаза и его баланса для развития нормальной беременности, а также центральную роль хориона/плаценты не только в материнском гомеостазе и адаптации, но и в развитии тяжелых осложнений беременности [19].

В I триместре беременности в связи с началом материнского кровообращения в плаценте отмечается резкий рост АФК в трофобласте, и это совпадает с увеличением плацентарной активности антиоксидантов. Однако если способность синтезировать новые антиоксиданты недостаточна для удаления избыточного количества АФК, развивается ОС. Ранее уже говорилось, что для оценки риска окислительного повреждения важным является определение уровня оксидантов и антиоксидантов [20]. Результаты нашего исследования показали, что сложный баланс, поддерживаемый между продукцией АФК и антиоксидантной активностью, при НБ смещен в сторону окислительных реакций ($p < 0,05$). Повышение уровня СОД – одного из главных ферментов антиоксидантной защиты при НБ ($p < 0,05$) – также свидетельствует о развитии ОС. В иницировании ПОЛ принимают участие одни и те же радикалы, но существуют определенные различия, обусловленные особенностями начальных стадий цепной радикальной реакции. Это ферментативные НАДН- и НАДФН-зависимые, протекающие в эндоплазматическом ретикулуме, и неферментативная (аскорбатзависимая), протекающая во всех мембранных структурах, где процесс восстановления железа из Fe^{3+} до Fe^{2+} сопряжен с окислением аскорбиновой кислоты. Дисбаланс аскорбиновой кислоты может влиять на концентрацию Fe^{2+} и его прооксидатное действие на ненасыщенные жирные кислоты в биологических мембранах. Наше исследование показало, что процессы ПОЛ как по ферментативному, так и по неферментативному путям активнее протекают у пациенток с НБ ($p < 0,05$), где показатель аск. ПОЛ значительно выше показателей сп. ПОЛ и исх. ПОЛ в тканях хориона ($p < 0,05$).

Изучение уровня цитокина GDF-15 показало, что в СК у беременных женщин этот показатель значительно выше, чем у небеременных ($p < 0,05$), что согласуется с данными работ М. Calvert и соавт. (2022 г.) [20]. Ранее в работах S. Tong и соавт. (2004 г.) по изучению GDF-15 установлено значительное снижение этого показателя в СК у женщин с самопроизвольным выкидышем [12]. В результате нашего исследования статистически значимого различия уровня GDF-15 в СК исследуемых групп не получено ($p > 0,05$). Однако статистически выше показатель GDF-15 оказался в АЖ и тканях хориона исследуемых групп ($p < 0,05$), что подтверждает теорию о том, что трофобластические клетки являются основным источником этого цитокина, и теорию локального аутокринного механизма воздействия этого белка на плод.

Точная роль GDF-15 во время беременности до конца не изучена. Однако установлено, что внутриутробное воспаление и выраженная продукция провоспалительных цитокинов связана с отторжением плода и прерыванием беременности. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что GDF-15 обладает иммуномодулирующей ролью, подавляет продукцию провоспалительных медиаторов,

Таблица 3. Показатели уровней биохимических маркеров окислительного стресса. Данные на 2014 г.

Table 3. Levels of biochemical markers of oxidative stress. Data for 2014

Обследованные группы	Скорость ПОЛ по уровню МДА в тканях хориона, нм/ч			СОД в тканях хориона, нг/мл
	сп. ПОЛ	аск. ПОЛ	исх. ПОЛ	
Группа исследования (n=40)	7,75 [6,27–8,49]*	16,61 [13,66–24,73]*	6,46 [5,35–7,75]*	245,8±24,8*
Группа контроля (n=40)	5,72 [3,57–7,75]	13,56 [7,93–16,24]	4,61 [2,35–7,01]	121,5±15,3
p	0,007	0,009	0,019	0,0008

Таблица 4. Уровень GDF-15 в биологических жидкостях и тканях хориона исследуемых групп

Table 4. Serum level of GDF-15 in biological fluids and tissues of the chorion of the studied groups

Обследованные группы	Уровень GDF-15, пг/мл		
	СК	АЖ	Ткани хориона
Группа исследования (n=40)	1593,2±232,3	5548,5 [5232,4–5746,6]	3259±905
Группа контроля (n=40)	1724,2±146,9*	7814,1 [3802,4–5265,8]*	4756,3±696*
p	0,6974	0,0012	0,0016

Таблица 5. Ранговые корреляции Спирмена биохимических маркеров пациенток исследуемых групп

Table 5. Spearman's rank correlations of biochemical markers in patients of the studied groups

Обследованные группы	Биохимические маркеры корреляционного анализа	Показатель корреляционного анализа (R)	p
Группа контроля (n=40)	GDF-15 в СК и МДА в АЖ	-0,5	0,0349
	GDF-15 в СК и сп. ПОЛ хориона	0,4	0,0158
	GDF-15 в СК и GDF-15 ткани хориона	0,4	0,0373
	GDF-15 в АЖ и СОД СК	-0,38	0,0103
	GDF-15 в АЖ и сп. ПОЛ ткани хориона	-0,41	0,0241
Группа исследования (n=40)	GDF-15 в АЖ и МДА СК	-0,4	0,0471
	GDF-15 в АЖ и аск. ПОЛ в тканях хориона	-0,5	0,0199
	GDF-15 ткани хориона и СОД ткани хориона	-0,7	0,0921

способствуя поддержанию беременности. Результаты того, что у пациенток с НБ уровень GDF-15 в исследуемых тканях хориона и АЖ оказался статистически ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), подтверждают эту гипотезу [10].

Корреляционный анализ в нашей работе показал, что при нормально протекающей беременности отмечаются положительная умеренная корреляционная связь между уровнем GDF-15 в СК и тканях хориона $r=0,4$ ($p=0,0373$), отрицательная корреляционная связь между уровнем GDF-15 в СК и МДА в АЖ, $r=-0,5$ ($p=0,0349$), положительная корреляционная связь между уровнем GDF-15 и уровнем сп. ПОЛ в тканях хориона, где $r=0,4$ (0,0158).

У пациенток с НБ установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем МДА в СК и GDF-15 в АЖ, $r = -0,4$ ($p = 0,0471$), отрицательная корреляция между уровнем GDF-15 в АЖ и уровнем аск. ПОЛ в тканях хориона, $r = -0,4$ ($0,0199$).

Активация процессов ПОЛ способна вызвать изменения информационных сигналов, проходящих от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам, и привести к нарушению адаптационной способности клеток. На основании корреляционного анализа можно предположить, что ОС, который имеет место при НБ, также оказывает влияние на выработку цитокина GDF-15. Такая корреляция убедительно подтверждает гипотезу о том, что недостаточное ингибирование GDF-15 может являться одной из причин НБ.

Заключение

Раскрытие сигнальных событий, инициируемых ОС, а также понимание физиологической функции цитокина GDF-15 и его роли при беременности и ее осложнениях важны для лучшего понимания патогенеза НБ. В настоящее время необходимо продолжить исследования в этом направлении, что позволит перейти на следующий, более важный этап поиска специфических биомаркеров или их комбинации с целью повышения точности и специфичности диагностики этого осложнения беременности, а также разработать новые методы лечения, направленные на коррекцию нарушений, ведущих к неудачам имплантации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.Г. Тишкова – концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и статистическая обработка результатов, написание текста рукописи; К.М. Романенко – сбор, обработка материала и статистическая обработка результатов; Л.В. Дикарева – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.G. Tishkova – concept and design of the study, collection and processing of the material and statistical processing of the results, writing the text of the manuscript; K.M. Romanenko – collection and processing of the material and statistical processing of the results; L.V. Dikareva – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» (№3 от 18.10.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Astrakhan State Medical University (protocol No. 1 of 18.10.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Quenby S, Gallos I, Dhillon-Smith R, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00682-6
2. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). М.: StatusPraesens, 2021. Режим доступа: <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf?ysclid=l6jeya9kiu290608178>. Ссылка активна на 10.08.2022 [Nerazvivaiushchaisia beremennost' v anamneze: reabilitatsiia i podgotovka k sleduyushchei gestatsii. Metodicheskie rekomendatsii Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Moscow: Editorial staff of Status Praesens, 2021. Available at: <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf?ysclid=l6jeya9kiu290608178>. Accessed: 10.08.2022 (in Russian)].
3. Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. *Гинекология*. 2022;24(2):126-31 [Malyshkina AI, Grigushkina EV, Talanova IE. Risk factors for threatened miscarriage in women with recurrent miscarriage: analysis of a questionnaire survey of 353 pregnant women. *Journal of Gynecology*. 2022;24(2):126-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201342
4. Colley E, Hamilton S, Smith P, et al. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):452-72. DOI:10.1093/humupd/dmz015
5. Schoots M, Gordijn S, Scherjon S, et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61. DOI:10.1016/j.placenta.2018.03.003
6. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. 2006;141(2):312-22. DOI:10.1104/pp.106.077073
7. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г., и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(1):14-22 [Tishkova OG, Dikareva LV, Shvarev EG, et al. The role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in the regulation and development of pregnancy complications. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(1):14-22 (in Russian)]. DOI:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22
8. Moore A, Brown D, Fairlie W, et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4781-8. DOI:10.1210/jcem.85.12.7007
9. Marjono A, Brown D, Horton K, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 in gestational tissues and maternal serum in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Placenta*. 2003;24(1):100-6. DOI:10.1053/plac.2002.0881
10. Segerer S, Rieger L, Kapp M, et al. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod*. 2012;27(1):200-9. DOI:10.1093/humrep/der358
11. Hong W, Chen J, Ma H, Li X. Fragile X-Related Protein 1 (FXR1) Promotes Trophoblast Migration at Early Pregnancy via Downregulation of GDF-15 Expression. *Reprod Sci*. 2022;29(1):110-21. DOI:10.1007/s43032-021-00693-1
12. Tong S, Marjono B, Brown D, et al. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. *Lancet*. 2004;363(9403):129-30. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15265-8

13. Liu H, Wang H, Tao L, et al. Stress-induced growth-differentiation factor 15 plays an intriguing role in cardiovascular diseases. *Chin Med J*. 2013;126(7):1350-4.
14. Simm A, Nass N, Bartling B, et al. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem*. 2008;389(3):257-65. DOI:10.1515/BC.2008.034
15. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977; с. 66-8 [Stalnaya ID. Metod opredeleniia malonovogo dial'degida s pomoshch'iu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii. Pod red. VN Orekhovicha. Moscow: Medicine, 1977; p. 66-8 (in Russian)].
16. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995;41(1):26-7 [Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA. Oxidative modification of human blood serum proteins, a method for its determination. *Questions of Medical Chemistry*. 1995;41(1):26-7 (in Russian)].
17. Чевари С., Чабан И., Сеней И. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985;11:578-81 [Chevari S, Chaba I, Senei I. The role of SOD in the oxidative processes of the cell and the method of its determination in biological materials *Laboratory Work*. 1985;11:578-81 (in Russian)].
18. Гончарова А.С. Диагностическая значимость факторов роста и дифференцировки клеток при различных вариантах течения беременности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2016. Режим доступа: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006662443?page=1&rotate=0&theme=white. Ссылка активна на 07.08.2022 [Goncharova AS. Diagnosticheskaya znachimost' faktorov rosta i differentsirovki kletok pri razlichnykh variantakh techeniya beremennosti: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Rostov-on-Don, 2016. Available at: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006662443?page=1&rotate=0&theme=white. Accessed: 07.08.2022 (in Russian)].
19. Ghneim H, Alshebly M. Biochemical Markers of Oxidative Stress in Saudi Women with Recurrent Miscarriage. *J Korean Med Sci*. 2016;31(1):98-105. DOI:10.3346/jkms.2016.31.1.98
20. Calvert M, Kalra B, Patel A, et al. Serum and urine profiles of TGF- β superfamily members in reproductive aged women. *Clin Chim Acta*. 2022;1(524):96-100. DOI:10.1016/j.cca.2021.12.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

Факторы, влияющие на половое влечение российских женщин репродуктивного возраста в эпоху цифровых технологий

А.И. Федорова^{✉1}, А.В. Казакова², С.М. Чечко³, Г.С. Козупица⁴, И.Е. Дуфинец²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

³ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко», Самара, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние возраста, числа половых партнеров, наличия детей, уровня дохода семьи и времени, проводимого за смартфоном или компьютером, на половое влечение женщин репродуктивного возраста в эпоху информационных технологий.

Материалы и методы. Проведено исследование полового влечения 79 женщин 18–35 лет, находящихся в семейных (партнерских) отношениях. Основным методом исследования послужил широко используемый международный Индекс женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index). Респондентки также отвечали на вопросы, дающие информацию о некоторых аспектах личности и социальном положении. Результаты оценивали с помощью методов математической статистики: дескриптивная статистика, корреляционный, детерминационный, логит-регрессионный анализ.

Результаты. Выраженность полового влечения связана с возрастом женщины, числом половых партнеров, уровнем дохода в семье. Не выявлено связи между уровнем полового влечения женщины и наличием у нее детей, а также временем пребывания самих женщин и их партнеров за компьютерами и смартфонами.

Ключевые слова: женское половое влечение, Индекс женской сексуальной функции, женская сексуальность, удовлетворенность сексуальной жизнью

Для цитирования: Федорова А.И., Казакова А.В., Чечко С.М., Козупица Г.С., Дуфинец И.Е. Факторы, влияющие на половое влечение российских женщин репродуктивного возраста в эпоху цифровых технологий. Гинекология. 2023;25(4):389–396. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202128

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Factors influencing the sexual drive of Russian women of reproductive age in the digital age

Anna I. Fedorova^{✉1}, Anna V. Kazakova², Svetlana M. Chechko³, Gennadiy S. Kozupitsa⁴, Irina E. Dufinets²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia;

³Semashko Samara City Hospital №2, Samara, Russia;

⁴Samara State Transport University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To assess the impact of age, number of sexual partners, having children, family income, and time spent with a smartphone or computer on the sexual drive of women of reproductive age in the era of information technology.

Materials and methods. A study of the sexual drive of 79 women aged 18–35 in family (partner) relationships was conducted. The well-established international Female Sexual Function Index was used. Respondents also answered questions about some aspects of personality and social status. The results were evaluated using the methods of mathematical statistics: descriptive statistics, correlation, determination, and logit-regression analyses.

Results. The intensity of sexual drive correlates with a woman's age, the number of sexual partners, and the family income. There was no correlation between the level of a woman's sexual drive and having children and the time women and their partners spend with computers and smartphones.

Keywords: female sex drive, Female Sexual Function Index, female sexuality, satisfaction with sexual life

For citation: Fedorova AI, Kazakova AV, Chechko SM, Kozupitsa GS, Dufinets IE. Factors influencing the sexual drive of Russian women of reproductive age in the digital age. Gynecology. 2023;25(4):389–396. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202128

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Федорова Анна Игоревна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: feanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8657-5002; SPIN-код: 8489-4445

Казакова Анна Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-9483-8909; SPIN-код: 5129-5915

Чечко Светлана Михайловна – акушер-гинеколог ГБУЗ СО «СГКБ №2 им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-3890-9944; SPIN-код: 1069-5588

✉ **Anna I. Fedorova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: feanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8657-5002; SPIN code: 8489-4445

Anna V. Kazakova – D. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-9483-8909; SPIN code: 5129-5915

Svetlana M. Chechko – obstetrician-gynecologist, Semashko Samara City Hospital №2. ORCID: 0000-0002-3890-9944; SPIN code: 1069-5588

Введение

В последние десятилетия во всем мире значительно возросло внимание к сексуальному здоровью. Это понятие введено Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г. Понятие сексуального здоровья довольно широкое. Оно включает состояние физического, эмоционального, психического и социального благополучия, связанного с сексуальностью, а не только отсутствие заболеваний или дисфункций. Репродуктивное здоровье как часть сексуального здоровья также важно не только с точки зрения благополучия репродуктивной системы, ее функций и процессов, но и в отношении воспроизводства потомства и гармонии психосексуальных отношений в семье [1–4]. В современном обществе сексуальное здоровье рассматривается как фундаментальная часть благополучия личности и важная часть общественного здоровья. Именно поэтому оно вызывает большой интерес у исследователей.

Особенное внимание привлекают проблемы женского сексуального здоровья. Восприятие женской сексуальности менялось на протяжении веков и в значительной степени зависело от культурного круга, в котором оно рассматривалось [5, 6]. Масштабные социокультурные перемены последних десятилетий изменили роль женщины в обществе, семье. Существенно изменились и ее стиль жизни и интересы. Все это стало мощным стимулом для пересмотра взглядов на женскую сексуальность, изменилось отношение к ней. Женщины стали с большим вниманием относиться к своим сексуальным проявлениям и потребностям, предъявлять более высокие требования к качеству половой жизни.

Проведены глубокие научные исследования женской сексуальности, которые разрушили многие вековые мифы о нормативности женских сексуальных проявлений. Разрабатываются новые методы изучения сексуальности, современные концепции сексуального здоровья, в частности новые концепции женского полового влечения. Создаются документы, определяющие пути решения проблем сексуальности, стандартные операционные процедуры при сексуальных дисфункциях. Многие исследования посвящены изучению сексуального здоровья женщин разного возраста, выявлению факторов, приводящих к сексуальным нарушениям и снижению общей удовлетворенности сексуальной жизнью. В качестве наиболее адекватного утвердился мультидисциплинарный биопсихосоциальный подход к изучению проблем сексуальности, учитывающий помимо биологических и психологических факторов влияние социокультурного контекста.

Известна широкая распространенность сексуальных дисфункций среди женщин. По данным российских исследований, они встречаются примерно у 16,7% [7]. Эти данные могут быть занижены, поскольку обращаемость за медицинской помощью остается невысокой [7]. Многие проблемы сексуального здоровья женщин все еще недостаточно изучены, несмотря на активный рост количества посвященных им научных публикаций [8]. Важность сексуальности как фактора общественного здоровья определяет актуальность изучения влияния на нее социальных факторов, образа жизни, семейного состояния, широкого распространения современных информационных технологий. К сожалению,

далеко не все исследования обладают объективностью и достаточной мерой доказательности. На результаты могут влиять особенности отбора контингента для исследований, выбор метода, который должен быть информативным, объективным и унифицированным.

Настоящее исследование посвящено изучению сексуальной функции российских женщин репродуктивного возраста, в частности половому влечению и влиянию на него возраста, числа сексуальных партнеров и ряда социальных факторов. В качестве основного метода использовали международный Индекс женской сексуальной функции (ИЖСФ, Female Sexual Function Index, FSFI). Полученные результаты важны для понимания влияния современных жизненных реалий и тенденций на сексуальность женщины, для правильного информирования пациенток при беседах на сексуальную тему, а следовательно, для работы, направленной на сохранение репродуктивного потенциала и гармонии психосексуальных отношений в семье [9–11].

Цель исследования – оценить некоторые факторы, влияющие на половое влечение женщин репродуктивного возраста в эпоху информационных технологий (возраст, число половых партнеров, наличие детей, уровень дохода семьи и время, проводимое за смартфоном или компьютером).

Материалы и методы

В исследовании, проведенном в 2020 г., приняли участие 79 женщин от 18 до 35 лет, находящихся в семейных (партерских) отношениях, которые обратились в женскую консультацию по месту жительства в Самаре по различным поводам. Беременных не включали в исследование. Всех участниц разделили на 2 возрастные группы согласно отечественной классификации фаз репродуктивного возрастного периода – раннюю (18–24 года) и зрелую (25–34 года) [12].

Основным методом исследования стал широко используемый международный опросник ИЖСФ, состоящий из 19 пунктов и позволяющий оценить состояние сексуальной функции женщины за последние 4 нед с учетом ее шести основных составляющих: полового влечения, чувствительности и возбудимости, lubricации (увлажнения влагалища), оргастичности, удовлетворенности половой жизнью, коитальных и посткоитальных дискомфорта/боли. Помимо опросника исследуемых просили ответить на ряд вопросов (табл. 1), дающих информацию о личности женщины и ее социальном положении: о числе сексуальных партнеров, наличии и числе детей в семье, уровне дохода, времени, которое она и ее партнер в среднем проводят за компьютером или смартфоном.

В настоящем исследовании изучали влияние указанных факторов (см. табл. 1) на половое влечение женщины (оценивали ту часть ИЖСФ, которая отражала половое влечение). Применяли следующие методы математической статистики: дескриптивная статистика, корреляционный, детерминационный, логит-регрессионный анализ. Для анализа изменений номинальных переменных, а также взаимодействия номинальных и количественных переменных применяли детерминационный анализ (специализированный пакет статистических программ «Да-система», Контекст, Россия).

Козулица Геннадий Степанович – д-р биол. наук, проф. каф. физической культуры и спорта ФГБОУ ВО СамГУПС

Дуфинец Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-2281-6495; SPIN-код: 4683-6421

Gennadiy S. Kozupitsa – D. Sci. (Biol.), Samara State Transport University

Irina E. Dufinets – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-2281-6495; SPIN code: 4683-6421

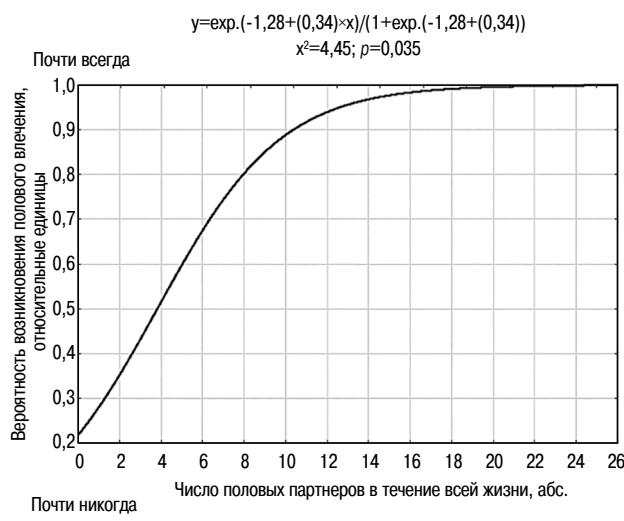
Таблица 1. Анкета исследования**Table 1. Study questionnaire**

1. Ваш возраст
2. Число половых партнеров в течение всей жизни
3. Есть ли у вас дети? Варианты ответов: да/нет
4. Сколько лет вашим детям? Укажите целые числа через запятую или прочерк при отсутствии детей
5. Оцените уровень вашего дохода (вашей семьи). Варианты ответов: очень высокий/высокий/умеренный/низкий/очень низкий
6. Как много часов вы проводите в смартфоне/компьютере (игры, социальные сети) в течение суток? Варианты ответов: менее 1/1–3/3–5/6–8/более 8
7. Как много часов ваш партнер проводит в смартфоне/компьютере (игры, социальные сети) в течение суток? Варианты ответов: менее 1/1–3/3–5/6–8/более 8

Таблица 2. Влияние возраста женщин на половое влечение**Table 2. The relationship between the women's age and the sex drive**

Детерминации	Объясняющий признак: возраст	Характеристики детерминаций			
		ПЗ	ВД	Σпр	Σпд
Объясняемый признак: почти всегда или всегда (очень высокий)					
1	До 24 лет	0,20	0,15	10	2
	25 лет и старше	0,16	0,85	69	11
Суммарные характеристики		0,16	1,00	79	13
Объясняемый признак: в большинстве случаев (высокий)					
2	До 24 лет	0,50	0,17	10	5
	25 лет и старше	0,35	0,83	69	24
Суммарные характеристики		0,37	1,00	79	29
Объясняемый признак: иногда, приблизительно в 1/2 случаев (умеренный)					
3	До 24 лет	0,40	0,10	10	4
	25 лет и старше	0,55	0,90	69	38
Суммарные характеристики		0,53	1,00	79	42
Объясняемый признак: несколько раз, меньше, чем в 1/2 случаев (низкий)					
4	До 24 лет	0,20	0,08	10	2
	25 лет и старше	0,32	0,92	69	22
Суммарные характеристики		0,30	1,00	79	24
Объясняемый признак: почти никогда или никогда (очень низкий или его не было)					
5	До 24 лет	0,00	0,00	10	0
	25 лет и старше	0,10	1,00	69	7
Суммарные характеристики		0,09	1,00	79	7
Пороги		0≤ПЗ≤1. 0≤ВД≤1			

Следует отметить, что в медицине этот вид математического исследования используют относительно недавно [13]. В связи с этим мы посчитали целесообразным дать некоторые пояснения. Детерминации (правила) дают описание статистических связей между признаками, при которых точкой отсчета служит детерминизм (а не статистическая независимость). Детерминация – это условное суждение вида «если *a*, то *b*»; признак *a* называется объясняющим, *b* – объясняемым. Любая детерминация имеет две главные характеристики: *прогностическую значимость* (ПЗ) – отношение количества объектов, обладающих одновременно объясняющим и объясняемым признаками (Σпд), к количеству объектов, обладающих объясняющим признаком безотносительно к любым другим признакам (Σпр), и *валидность* (ВД) – отношение количества объектов, обладающих одновременно объясняющим и объясняемым признаком, к количеству объектов, обладающих объясняемым безотносительно к любым другим признакам [13]. Примененный в работе методологический подход позволил с новых пози-

Рис. 1. Взаимосвязь уровня полового влечения женщин с числом половых партнеров (логит-регрессионный анализ).**Fig. 1. The relationship between the women's sexual drive and the number of sexual partners (logit regression analysis).**

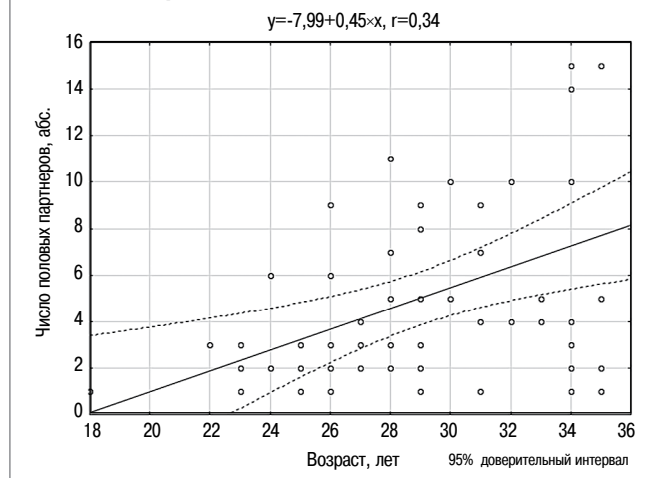
ций изучить и объективно оценить некоторые механизмы формирования нарушений полового влечения у женщин.

Результаты

При поиске взаимосвязей сексуального влечения с возрастом женщины проведен корреляционный анализ. Он не выявил статистически значимой и плотной взаимосвязи между названными переменными (ρ Спирмена $R = 0,008$, $p = 0,944$). С целью более подробного анализа дисперсии изучаемой выборки проведен детерминационный анализ. В табл. 2 представлены результаты 4-недельного наблюдения.

Наибольшая вероятность взаимосвязи возраста с уровнем полового возбуждения найдена при уровне влечения «иногда, приблизительно в 1/2 случаев» (средняя ПЗ – 53%) в 25 лет и старше (ПЗ – 55%, ВД – 90%). У женщин моложе 24 лет такая взаимосвязь несколько меньше (ПЗ – 40%). Следующим по мере уменьшения ПЗ объясняемого признака следовал показатель «в большинстве случаев». ПЗ при этом составила 50% у женщин до 24 лет. У 25-летних и старше этот показатель заметно меньше (ПЗ – 35%). До 24 лет показатель «почти никогда или никогда» равен 0.

Полученные результаты демонстрируют связь выраженности полового влечения с возрастом. Для 25 лет и старше (ПЗ – 53%) особенно характерен средний уровень полового влечения («иногда, приблизительно в 1/2 случаев»), отражающий умеренную стойкость зрелого полового влечения. Более высокое половое влечение («в большинстве случаев») характерно для женщин младше 25 лет (ПЗ – 50%), но встречается значительно реже. В этой группе отмечена большая вариабельность выраженности полового влечения. Можно предположить, что у части женщин младшей группы высокий сексуальный интерес обусловлен еще сохраняющимся «романтическим» отношением к партнерскому интимному взаимодействию, «сексуальным энтузиазмом». С другой стороны, далеко не всем до 25 лет удается сформировать зрелую сексуальность, характеризующуюся стойким интересом к половой жизни, стабильной оргастической функцией, не зависящими от ситуационного настроения и тонких нюансов взаимоотношений. Результаты логит-регрессионного анализа взаимосвязи уровня полового влечения (интереса) с числом половых партнеров в течение жизни представлены на рис. 1.

Рис. 2. Взаимосвязь возраста женщин и числа их половых партнеров.**Fig. 2. The relationship between the women's age and the number of their sexual partners.**

При анализе получена статистически значимая ($\chi^2=4,45$; $p=0,035$) логит-регрессионная модель, которая описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$\text{СПИ} = e^{-1,28 + 0,34 \times \text{КПП}} / 1 + e^{-1,28 + 0,34 \times \text{КПП}},$$

где: СПИ – вероятность достижения максимальной степени полового интереса (относительные единицы), e – основание натурального логарифма (константа – 2,718), КПП – число половых партнеров в течение жизни, абс.

Из полученной модели следует, что вероятность достижения максимальной степени полового влечения (интереса) изменялась в интервале от 10% при отсутствии половых партнеров до 100% при 20 и более партнерах в течение жизни. Как же могут быть взаимосвязаны уровень полового влечения женщины и совместное воздействие возраста и числа половых партнеров? Корреляционный анализ показал, что между этими параметрами есть положительная корреляционная связь ($n=78$, $r=0,33$, $p=0,003$), которую описывают следующим уравнением линейной регрессии:

$$\text{КПП} = -7,99 + 0,45 \times B,$$

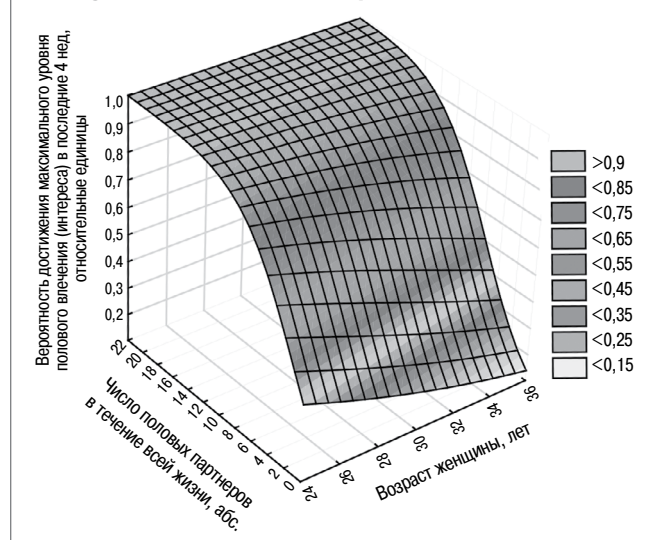
где B – возраст, лет. Эта закономерность визуализирована на рис. 2. Нелинейная оценка показала, что в полученной при помощи линейного регрессионного анализа модели могут быть особенности (см. рис. 2). На рис. 3 представлена логит-регрессионная модель взаимосвязи уровня полового влечения женщин анализируемой выборки с возрастом и числом половых партнеров. Полученная трехмерная модель показывает, что выраженность полового влечения/интереса изменялась в интервале $0,10 < p < 1,00$.

Эта модель статистически значимо ($\chi^2=6,79$, $p=0,039$) описывается следующим уравнением:

$$\text{СПИ} = e^{2,23 - 0,13 \times B + 0,32 \times \text{КПП}} / 1 + e^{2,23 - 0,13 \times B + 0,32 \times \text{КПП}}$$

Обратимся к нижней части 3D-модели. На ее основании можно предположить, что у женщин до 34 лет с одним половым партнером в течение всей жизни вероятность высокого уровня полового интереса меньше 15%. У женщин того же возраста с 8 партнерами эта вероятность достигает 55%. И, наконец, 100% она достигает у женщин 34 лет с 22 партнерами в течение всей жизни.

Результаты демонстрируют, что число половых партнеров в большей степени детерминировано уровнем полового

Рис. 3. Взаимосвязь уровня полового влечения женщин с их возрастом и числом половых партнеров.**Fig. 3. The relationship between the women's sexual drive and their age and the number of sexual partners.**

интереса женщин: чем он больше выражен, тем чаще она вступает в половой контакт с разными партнерами. Нельзя исключить и другую интерпретацию – в процессе активной половой жизни и смены партнеров часть женщин успевают подтвердить успешной практикой сексуальный интерес, сформировать зрелую сексуальность, которая определит стабильное включение сексуальных контактов в супружескую жизнь. К сожалению, методика исследования не позволяет выявить направленность причинно-следственных связей.

Нам показалось интересным также рассмотреть влияние наличия детей и их числа на уровень полового влечения. Существует мнение, что родительские обязанности и материнский инстинкт могут вытеснять и достаточно часто вытесняют мотивацию к половой жизни (половое влечение) из сферы интересов женщины и даже из практики супружеской жизни. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня полового влечения женщин за последние 4 нед с числом детей (табл. 3) не выявил значимых взаимосвязей между изучаемыми признаками.

Вместе с тем более детальный анализ дисперсии изучаемой выборки позволил найти статистически значимые различия ($\chi^2=16,8$; $p=0,032$) распределения изучаемых признаков при разном уровне полового влечения у женщин. Результаты анализа представлены в табл. 4, а их визуализация – на рис. 4.

Большая часть выборки представлена женщинами с одним ребенком (46,84%), а женщины без детей составили почти 1/3 (29,11%). Для обеих подгрупп был более типичен умеренный уровень полового влечения в последние 4 недели (48,65% и 43,48% соответственно). Достаточно часто, но реже, чем умеренный, женщины без детей отмечали высокий уровень полового влечения (26,9%), а женщины с одним ребенком – низкий уровень полового влечения (32,43%). Максимальный уровень полового влечения чаще всего отмечался у женщин без детей (17,4%). Интересные результаты получены при анализе полового влечения женщин с двумя детьми (24% всей выборки). Для них более характерным оказался его высокий уровень и он чаще встречался у данной когорты, чем во всех остальных группах (36,8% vs 26,9% у женщин без детей и 10,81% у женщин с одним ребенком).

Таблица 3. Взаимосвязь уровня полового влечения женщин с числом детей (R Спирмена)

Table 3. The relationship between the level of women's sexual desire and the number of children they have (Spearman's R)

	n	R	t(N-2)	p
Число детей/половое влечение	79	-0,11	-0,98	0,332
Число детей/половое возбуждение	79	-0,14	-1,22	0,227

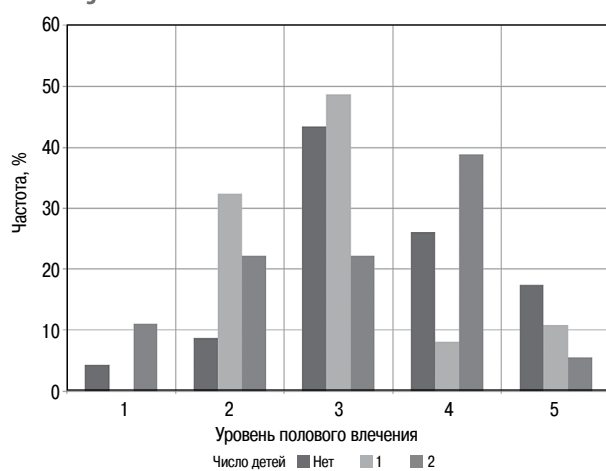
Таблица 4. Распределение уровней полового влечения женщин в зависимости от числа детей

Table 4. The distribution of women's sex drive levels by the number of children

Параметр	Число детей	Уровень полового влечения					
		1	2	3	4	5	Всего
Число женщин, абс.	Нет	1	2	10	6	4	23
Процент в группе		4,35	8,70	43,48	26,09	17,39	100
Процент от общего числа		1,27	2,56	12,66	7,59	5,06	29,11
Число женщин, абс.	1	0	12	18	3	4	37
Процент в группе		0,00	32,43	48,65	8,11	10,81	—
Процент от общего числа		0,00	15,19	22,78	3,79	5,06	46,84
Число женщин, абс.	2	3	4	4	7	1	19
Процент в группе		15,79	21,05	21,05	36,8	5,26	—
Процент от общего числа		3,79	5,06	5,06	8,86	1,27	24,04
Число женщин, абс.	Всего	4	18	32	16	9	79
Всего, %		5,06	22,78	40,51	20,25	11,39	—

Примечание. Здесь и в рис. 4: 1 – очень низкий или его не было; 2 – низкий; 3 – умеренный; 4 – высокий; 5 – очень высокий; $\chi^2=16,8$, $ss=8$, $p=0,032$.**Рис. 4. Распределение уровней полового влечения женщин в зависимости от наличия и числа детей.**

Fig. 4. The distribution of women's sex drive levels by the fact of having children and their number.



Результаты демонстрируют довольно сложную и разнонаправленную связь выраженности полового влечения с наличием и числом детей. Вопреки ожиданиям не удалось получить доказательств универсальности негативного влияния наличия детей и материнских обязанностей на женское либидо. Преобладание умеренного и высокого полового влечения у женщин с двумя детьми можно расценивать как реальную возможность гармонично и удовлетворительно сочетать сексуальную и репродуктивную функции.

Таблица 5. Взаимосвязь выраженности уровня сексуального влечения женщин с уровнем дохода семьи

Table 5. The relationship between the women's sexual drive and the family income

Детермина- ции	Объясняющий признак: уровень дохода семьи	Характеристики детерминаций			
		ПЗ	ВД	Σпр	Σпд
Объясняемый признак: почти всегда или всегда (очень высокий)					
1	Очень высокий	0,00	0,00	1	0
	Высокий	0,30	0,23	10	3
	Умеренный	0,14	0,69	64	9
	Низкий	0,00	0,00	3	0
	Очень низкий	1,00	0,08	1	1
Объясняемый признак: в большинстве случаев (высокий)					
2	Очень высокий	0,00	0,00	1	0
	Высокий	0,30	0,10	10	3
	Умеренный	0,41	0,90	64	26
	Низкий	0,00	0,00	3	0
	Очень низкий	0,00	0,00	1	0
Объясняемый признак: иногда, приблизительно в 1/2 случаев (умеренный)					
3	Очень высокий	1,00	0,02	1	1
	Высокий	0,50	0,12	10	5
	Умеренный	0,53	0,81	64	34
	Низкий	0,67	0,05	3	2
	Очень низкий	0,00	0,00	1	0
Объясняемый признак: несколько раз, меньше чем в 1/2 случаев (низкий)					
4	Очень высокий	1,00	0,04	1	1
	Высокий	0,40	0,17	10	4
	Умеренный	0,28	0,75	64	40
	Низкий	0,33	0,04	3	1
	Очень низкий	0,00	0,00	1	0
Объясняемый признак: почти никогда или никогда (очень низкий)					
5	Очень высокий	0,00	0,00	1	0
	Высокий	0,00	0,00	10	0
	Умеренный	0,11	1,00	64	7
	Низкий	0,00	0,00	3	0
	Очень низкий	0,00	0,00	1	0
Пороги	0≤ПЗ≤1, 0≤ВД≤1				

Более высокие показатели полового влечения у женщин с двумя детьми по сравнению с женщинами, имеющими одного ребенка, возможно, связаны с приобретением ими опыта как сексуальной жизни с формированием зрелой сексуальности, так и опыта материнства. Это позволяет гармонично сочетать материнство и сексуальность. С другой стороны, весьма вероятно, что женщины, имеющие гармоничную сексуальную жизнь с высокими показателями полового влечения, испытывают большую уверенность в супружеских отношениях и более позитивно относятся к расширению семьи.

Мы также исследовали взаимосвязь выраженности сексуального влечения женщин с уровнем дохода их семей. Корреляционный анализ не показал статистически значимой связи (ρ Спирмена $R=-0,137$, $p=0,230$). Поэтому, для того чтобы найти более тонкие взаимосвязи, проведен детерминационный анализ. Его результаты представлены в табл. 5.

Наибольшая вероятность взаимосвязи дохода семьи с уровнем полового влечения найдена при уровне «иногда».

приблизительно в 1/2 случаев», со средней вероятностью (ПЗ – 53%, ВД – 81%). Несколько меньшую вероятность имела взаимосвязь умеренного полового влечения с высоким уровнем дохода (ПЗ – 50%), но уже со значительно меньшей ВД (12%). Стоит также отметить достаточную вероятность связи высокого полового влечения с умеренным (ПЗ – 41%, ВД – 90%) и с высоким (ПЗ – 30%, ВД – 10%) уровнями дохода, хотя ВД последней связи значительно ниже. В этой детерминации самые большие величины выраженности полового влечения принадлежали женщинам с очень высоким (ПЗ – 100%) и низким (ПЗ – 67%) уровнями дохода. Однако ВД этих правил составила всего лишь 2 и 5% соответственно. Указанное сводит их практическую значимость к минимуму. Низкий уровень полового влечения более вероятен для женщин с высоким уровнем дохода (ПЗ – 40%, ВД – 17%).

Таким образом, установлено, что средняя выраженность полового влечения более характерна для женщин с умеренным и высоким уровнями дохода. Высокий уровень либидо, в целом реже встречающийся, более характерен для женщин с умеренным уровнем дохода. Низкий уровень полового влечения больше коррелировал с высоким уровнем дохода. Последнее, возможно, частично связано с высокой интенсивностью трудовой деятельности и выраженной экономической мотивацией женщины, являющейся альтернативой сексуальной мотивации.

При поиске взаимосвязи уровня сексуального влечения женщин со временем, проводимым за смартфоном или компьютером, также сначала проведен корреляционный анализ. Выделено 5 детерминаций: менее 1, 1–3, 3–5, 6–8 и более 8 ч в течение суток. Выяснилось, что между названными переменными, как и в предыдущих расчетах, статистически значимой взаимосвязи нет (ρ Спирмена $R=0,018$, $p=0,877$). Результаты детерминационного анализа представлены в табл. 6.

Наибольшая вероятность взаимосвязи времени за компьютером и смартфоном с уровнем полового влечения найдена в третьей детерминации «иногда, примерно в 1/2 случаев». В ней самые высокие величины анализируемого качества принадлежали женщинам, которые проводили за названными электронными устройствами от 3 до 5 и от 6 до 8 ч (ПЗ – 62 и 61% соответственно). Причем ВД названных признаков достаточна для достижения ими уровня практической значимости (от 26 до 38%). Следующим по мере уменьшения ПЗ объясняемого признака следовал признак «в большинстве случаев». В этой детерминации самый распространенный признак – «3–5 ч» (ПЗ – 50%, ВД – 45%), а затем по мере уменьшения ПЗ следовали «1–3 ч» (ПЗ – 37%, ВД – 34%) и «6–8 ч» (ПЗ – 22%, ВД – 14%). Остальные признаки («менее 1 ч» и «более 8 ч») имели малозначимую ВД. Показатель «почти всегда или всегда (очень высокий)» в основном отмечен у женщин, у которых экранное время занимает менее 1 ч (ПЗ – 67%), однако его ВД не слишком высока (15%).

Полученные данные позволяют считать, что пребывание за компьютером в пределах 3–8 ч не оказывает негативного влияния на половое влечение женщин и не служит значимой альтернативной мотивацией. Некоторые распространенные представления («высокий уровень полового влечения снижает мотивацию проводить длительное время в гаджетах», «эмоционально насыщенное общение с компьютером и в социальных сетях вытесняет сексуальный интерес», «недостаток полового влечения или интереса к партнерскому сексуальному взаимодействию легко замещается более эмоциональным и приносящим удовольствие обще-

Таблица 6. Взаимосвязь уровня сексуального влечения женщин со временем, проводимым за смартфоном/компьютером

Table 6. The relationship between the women's sexual drive and the time spent with the smartphone/computer

Детерминации	Объясняющий признак: время, проводимое в смартфоне/компьютере в течение суток, ч	Характеристики детерминаций			
		ПЗ	ВД	Σпр	Σнд
Объясняемый признак: почти всегда или всегда (очень высокий)					
1	Менее 1	0,67	0,15	3	2
	1–3	0,15	0,31	27	4
	3–5	0,04	0,08	26	1
	6–8	0,22	0,31	18	4
	Более 8	0,4	0,15	5	2
Объясняемый признак: в большинстве случаев (высокий)					
2	Менее 1	0,33	0,03	3	1
	1–3	0,37	0,34	27	10
	3–5	0,50	0,45	26	13
	6–8	0,22	0,14	18	4
	Более 8	0,20	0,03	5	1
Объясняемый признак: иногда, приблизительно в 1/2 случаев (умеренный)					
3	Менее 1	0,33	0,02	3	1
	1–3	0,41	0,26	27	11
	3–5	0,62	0,38	26	16
	6–8	0,61	0,26	18	11
	Более 8	0,60	0,07	5	3
Объясняемый признак: несколько раз, меньше, чем в 1/2 случаев (низкий)					
4	Менее 1	0,33	0,04	3	1
	1–3	0,30	0,33	27	8
	3–5	0,31	0,33	26	8
	6–8	0,39	0,29	18	7
	Более 8	0,00	0,00	5	0
Объясняемый признак: почти никогда или никогда (очень низкий)					
5	Менее 1	0,00	0,00	3	0
	1–3	0,07	0,29	27	2
	3–5	0,15	0,57	26	4
	6–8	0,06	0,14	18	1
	Более 8	0,00	0,00	5	0
Пороги	0≤ПЗ≤1, 0≤ВД≤1				

нием с компьютером или в социальных сетях») не получили достаточного подтверждения.

Мы также анализировали субъективную оценку влияния на половое влечение затрат времени партнеров на работу с компьютером и другими электронными устройствами. Корреляционный анализ, как и в предыдущих расчетах, не выявил статистически значимой взаимосвязи названных переменных (ρ Спирмена $R=0,11$, $p=0,342$). Детерминационный анализ показал 3 направления при ответе на вопрос «Влияет ли время, проведенное партнером за компьютером или смартфоном, на ваше половое влечение?»: нет, не влияет; незначительно влияет, значительно влияет. Результаты представлены в табл. 7. Они оказались ожидаемыми.

Наибольшая вероятность взаимосвязи мнения женщины о влиянии времени, которое их партнеры проводят за компьютером и смартфоном, с уровнем полового влечения найдена в детерминации «нет, не влияет», с очень высокой средней ПЗ (76%). В этой детерминации высокие уровни ПЗ

Таблица 7. Взаимосвязь субъективного мнения женщины о влиянии на ее сексуальное влечение затрат времени их партнеров на работу с компьютером и другими электронными устройствами

Table 7. The relationship between a woman's subjective opinion about the impact of their partner's time working with a computer and other electronic devices on her sexual drive

Детерминации	Объясняющие признаки, ч	Характеристики детерминаций			
	Как много времени ваш партнер проводит в смартфоне/компьютере в течение суток?	ПЗ	ВД	Σпр	Σпд
<i>Объясняемый признак: нет</i>					
1	Менее 1	1,00	0,10	6	6
	1–3	0,90	0,30	20	18
	3–5	0,59	0,27	27	16
	6–8	0,80	0,20	15	12
	Более 8	0,82	0,13	11	9
Суммарные характеристики		0,76	1,00	79	61
<i>Объясняемый признак: незначительно (Влияет ли это негативно на вашу сексуальную жизнь?)</i>					
2	Менее 1	0	0	6	0
	1–3	0,05	0,11	20	1
	3–5	0,22	0,67	27	6
	6–8	0,13	0,22	15	2
	Более 8	0,00	0,00	11	0
Суммарные характеристики		0,11	1,00	79	9
<i>Объясняемый признак: значительно</i>					
3	Менее 1	0	0	6	0
	1–3	0,05	0,11	20	1
	3–5	0,15	0,44	27	4
	6–8	0,07	0,11	15	1
	Более 8	0,27	0,33	11	3
Суммарные характеристики		0,11	1,00	79	9
Пороги		0 ≤ ПЗ ≤ 1, 0 ≤ ВД ≤ 1			

отмечались на фоне показателей «1–3 ч» (ПЗ – 80%, ВД – 30%), «6–8 ч» (ПЗ – 60%, ВД – 20%), а также «более 8 ч» (ПЗ – 82%), но уже с меньшей ВД (13%). Самые большие величины вероятности данного признака принадлежали женщинам, партнеры которых проводили за названными устройствами менее 1 ч (ПЗ – 100%), однако ВД была значительно ниже (10%). Средняя ПЗ остальных детерминаций не имела ПЗ. Таким образом, корреляционный и детерминационный анализы показали, что время, проводимое партнерами женщин изучаемой выборки за работой с компьютером и другими электронными устройствами, практически не влияло на сексуальное влечение женщин.

Заключение

При поиске взаимосвязей уровня полового влечения женщин с возрастом, числом половых партнеров в течение жизни, наличием детей и их числом, уровнем дохода семьи и временем за компьютером/смартфоном в течение дня, корреляционный анализ не выявил статистически значимых и плотных закономерностей. Однако нелинейный и детерминационный анализы позволили обнаружить скрытые в дисперсии выборки закономерности этих взаимосвязей и сформулировать несколько выводов.

Выраженность полового влечения связана с возрастом. Для 25 лет и старше характерен средний уровень полового влечения, отражающий умеренную стойкость зрелого либидо (ПЗ – 53%). Среди женщин младше 25 лет наблюдалась более широкая вариабельность. Преобладал средний уровень, как и в группе старших женщин, но в сравнении с ними чаще отмечалось высокое половое влечение (ПЗ – 50%).

Число половых партнеров в большей степени детерминировано уровнем полового интереса: чем он выше, тем чаще женщина вступает в половой контакт с разными партнерами. Не исключено также, что при активной половой жизни и смене партнеров часть женщин подтверждают успешной практикой сексуальный интерес, формируют зрелую сексуальность, которая определяет стабильное включение сексуального взаимодействия в супружескую жизнь.

Выраженность сексуального влечения имела сложную и разнонаправленную связь с наличием и числом детей. Не получено доказательств универсальности негативного влияния наличия детей и материнских обязанностей на либидо.

Умеренный и высокий уровень сексуального влечения более характерен для женщин с умеренным и высоким уровнем дохода. Пребывание за компьютером в пределах 3–8 ч не оказывает негативного влияния на ее половое влечение. Время, проводимое партнерами женщин изучаемой выборки за работой с компьютером и другими электронными устройствами, практически не влияет на женское сексуальное влечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ (протокол №242 от 15.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Samara State Medical University (protocol №242 dated 15.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Zegeye B, Woldeamanuel GG, Negash W, Shibire G. Sexual Satisfaction and Its Associated Factors among Married Women in Northern Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2020;30(2):169-78. DOI:10.4314/ejhs.v30i2.4
2. Lee JT, Hu YL, Meston CM, et al. The Sexual Satisfaction Scale for Women (SSS-W): Adaptation and Validation of a Traditional Chinese Version in Taiwan. *J Sex Marital Ther.* 2019;45(3):179-89. DOI:10.1080/0092623X.2018.1494649
3. Федорова А.И., Выходцев С.В. Нейроэндокринные аспекты мужского и женского сексуального здоровья. Учебное пособие. СПб: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2019 [Fedorova AI, Vykhodtsev SV. Neuroendokrinnye aspekty muzhskogo i zhenskogo seksual'nogo zdorov'ia. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni I. I. Mechnikova, 2019 (in Russian)].
4. Скриляк С.П., Копотилова Д.М., Прохорова О.В. Анализ удовлетворенности сексуальной жизнью в браке. *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения.* 2020;133-6 [Skriylak SP, Kopotilova DM, Prokhorova OV. Sexual life satisfaction analysis in marriage. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdavookhraneniia.* 2020;133-6 (in Russian)].
5. Branecka-Woźniak D, Wójcik A, Błażejewska-Jaśkowiak J, Kurzawa R. Sexual and Life Satisfaction of Pregnant Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5894. DOI:10.3390/ijerph17165894
6. Камчатная Л.А. Структурные компоненты женской сексуальности. *Молодой ученый.* 2020;1(291):214-7 [Kamchatnaia LA. Strukturnye komponenty zhenskoi seksual'nosti. *Molodoi uchenyi.* 2020;1(291):214-7 (in Russian)].
7. Федорова А.И. Секс в большом городе. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2018;6(53):43-50 [Fedorova AI. Seks v bol'shom gorode. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2018;6(53):43-50 (in Russian)].
8. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. *Проблемы репродукции.* 2019;25(3):40-50 [Andreeva EN, Sheremet'eva EV. The problem of female sexuality. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(3):40-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192503140
9. Парсамян Р.Р., Салина Е.А. Сексуальная дисфункция у женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.* 2019;5:345-7 [Parsamyan RR, Salina EA. Sexual dysfunction in women with chronic pelvic pain syndrome. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2019;5:345-7 (in Russian)].
10. Федорова А.И., Екимов М.В. Женские сексуальные дисфункции при хронических воспалительных заболеваниях половых органов. Руководство по сексологии. Под ред. С.С. Либиха. СПб: Питер, 2001; с. 352-64 [Fedorova AI, Ekimov MV. Zhenskie seksual'nye disfunktsii pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolovaniakh polovykh organov. Rukovodstvo po seksologii. Pod red. SS Libikha. Saint Petersburg: Piter, 2001; p. 352-64 (in Russian)].
11. Федорова А.И., Орлов Д.Н., Выходцев С.В. Роль врача-сексолога в реализации задач сексуального просвещения и полового воспитания на современном этапе. XXI век: современный взгляд на психическое здоровье: Сборник тезисов международной конференции. 2021; с. 187-90 [Fedorova AI, Orlov DN, Vykhodtsev SV. Rol' vracha-seksologa v realizatsii zadach seksual'nogo prosveshcheniia i polovogo vospitaniia na sovremennom etape. XXI vek: sovremennyi vzgliad na psikhicheskoe zdorov'e: Sbornik tezisev mezhdunarodnoi konferentsii. 2021; p. 187-90 (in Russian)].
12. Новикова В.А., Сороченко А.А., Аутлева Ф.Р. Возрастные характеристики женщин с хроническим сальпингоофоритом. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4:136 [Novikova VA, Sorochenko AA, Autleva FR. Age species of women with chronic salpingoophoritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2018;4:136 (in Russian)].
13. Чесноков С.В. Детерминационный анализ социально-экономических данных. М.: URSS, 2009 [Chesnokov SV. Determinatsionnyi analiz sotsial'no-ekonomicheskikh dannykh. Moscow: URSS, 2009 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Хирургическое лечение генитального пролапса в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе

А.Х. Каранашева^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, С.А. Хлынова¹, Э.А. Маркова¹, Р.М. Фузаилова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить результаты хирургического лечения пациенток в постменопаузе с генитальным пролапсом III и IV степени по классификации POP-Q в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия и оценить их качество жизни.

Материалы и методы. Пятьдесят одна пациентка пожилого и старческого возраста с пролапсом III–IV степени по классификации POP-Q в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия. Сформированы 2 группы: 1-я – 21 пациентка после одноэтапной влагалищной экстирпации матки с придатками и односторонней крестцово-остистой фиксации культи влагалища синтетическим эндопротезом-лентой в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey; 2-я – 30 пациенток после одноэтапной влагалищной экстирпации матки с придатками и срединной кольпорафии по технике Лефора и Нейгебауэра.

Результаты. Результаты оценивались через 1–7 лет после оперативного лечения. Исчезновение симптомов гиперактивного мочевого пузыря после операции отметили 4 (50,0%) из 8 пациенток 1-й группы и 4 (26,7%) из 15 женщин – 2-й. При урофлоуметрии после хирургического лечения отмечалось увеличение максимальной скорости потока (Q_{max}) и снижение объема остаточной мочи (V_{om}) в обеих группах ($p < 0,001$). Рецидив генитального пролапса выявлен в апикальном отделе у 1 (4,8%) женщины, опущение передней стенки влагалища – у 1 (4,8%). Во 2-й группе рецидивов генитального пролапса не отмечено. Улучшение качества жизни по результатам обработки вопросника PFDI-20 отметили 19 (90,5%) женщин в 1-й группе и 29 (96,7%) – во 2-й.

Заключение. Отдаленные результаты предложенных оперативных пособий показали удовлетворительные результаты, пособия могут успешно применяться в пожилом и старческом возрасте. Выбор объема операции с учетом возраста, сексуальной активности, сопутствующей гинекологической и соматической патологии снижает количество осложнений и улучшает результаты хирургического лечения у данной категории больных.

Ключевые слова: пролапс гениталий, гиперплазия эндометрия, хирургическое лечение, срединная кольпорафия, крестцово-остистая фиксация культи влагалища синтетическим эндопротезом-лентой, качество жизни

Для цитирования: Каранашева А.Х., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Маркова Э.А., Фузаилова Р.М. Хирургическое лечение генитального пролапса в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе. Гинекология. 2023;25(4):397–402. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202412

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Surgical treatment of genital prolapse in combination with endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women

Albina Kh. Karanasheva^{✉1}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Svetlana A. Khlynova¹, Eleonora A. Markova¹, Regina M. Fuzailova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the long-term results of surgical treatment of postmenopausal patients with genital prolapse III and IV according to the POP-Q classification in combination with endometrial hyperplastic processes and to assess their quality of life.

Materials and methods. Fifty one elderly and senile patients with grade III–IV prolapse according to the POP-Q classification in combination with endometrial hyperplastic processes. 2 groups were formed: 1st – 21 patients after one-stage vaginal extirpation of the uterus with appendages and unilateral sacrospinous fixation of the vaginal stump with a synthetic endoprosthesis-tape in combination with reconstruction of II and III levels of pelvic floor support according to DeLancey; 2nd – 30 patients after one-stage vaginal extirpation of the uterus with appendages and median colporrhaphy using the Lefort and Neugebauer technique.

Results. The study was evaluated 1–7 years after surgical treatment. The average age of patients at the time of surgery in group 1 was 63.12±4.32 years, in group 2 – 74.2±3.28 years. The number of women with somatic pathology in the 1st group was 1.7 times less in percentage terms than in the 2nd. The disappearance of symptoms of an overactive bladder after surgery was noted by 4 (50.0%) of 8 patients of the 1st group and 4 (26.7%) of 15 women of the 2nd. Uroflowmetry after surgical treatment showed an increase in the maximum flow rate (Q_{max}) and a decrease in the volume of residual urine (V_{om}) in both groups ($p < 0.001$). Recurrence of genital prolapse was detected in the apical region in 1 (4.8%) woman, prolapse of the anterior vaginal wall in 1 (4.8%). There were no recurrences of genital prolapse in the 2nd group. A significant improvement in the quality of life after surgery, according to the results of processing the PFDI-20 questionnaire, was noted by 19 (90.5%) women in the 1st group and 29 (96.7%) – in the 2nd.

Conclusion. The long-term results of the proposed operational benefits have shown satisfactory results and can be successfully used in the elderly and senile age. The choice of the volume of surgery taking into account age, sexual activity, concomitant gynecological and somatic pathology reduces the number of complications and improves the results of surgical treatment in this category of patients.

Keywords: genital prolapse, endometrial hyperplasia, surgical treatment, median colporrhaphy, sacrospinous fixation of the vaginal stump with a synthetic band endoprosthesis, quality of life

For citation: Karanasheva AKh, Dobrokhotova YuE, Khlynova SA, Markova EA, Fuzailova RM. Surgical treatment of genital prolapse in combination with endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women. Gynecology. 2023;25(4):397–402. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202412

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Каранашева Альбина Хасанбиевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kar.albina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3410-2059

[✉]Albina Kh. Karanasheva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kar.albina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3410-2059

Введение

Пролапс тазовых органов в общей популяции встречается у 40% женщин в возрасте от 45 до 89 лет, у 14% из них имеется выпадение матки [1]. Старший возраст, наследственность, патология соединительной ткани, большое количество родов в анамнезе и их осложнения, тяжелый физический труд, наличие хронических заболеваний кишечника и легких, крупные образования малого таза являются факторами риска формирования генитального пролапса [2, 3]. Частота пролапса половых органов возрастает с увеличением продолжительности жизни [4]. Наибольшее количество операций приходится на возраст от 60 до 69 лет (42,1 на 10 тыс. женщин). Несомненно, что такие факторы, как степень выраженности генитального пролапса, сексуальная активность, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, влияют на доступ и объем хирургического вмешательства.

История хирургического лечения женщин с разной степенью выраженности опущения и выпадения тазовых органов начиналась с применения хирургических методик с собственными тканями вагинальным доступом. Эти операции доступны, относительно безопасны, исключают использование синтетических имплантатов и связанных с ними осложнений и имеют низкую себестоимость. Однако риск рецидива при использовании таких методик, по данным разных авторов, достигает 40%, а повторных операций – 17% в течение последующих 10 лет [5, 6]. Высокий процент рецидивов объясняется патогенезом генитального пролапса, в основе которого лежит дисплазия соединительной ткани. Использование заведомо несостоятельных собственных тканей компрометирует хирургические техники, применяемые для коррекции пролапса [7].

Сексуально неактивные пациентки пожилого и старческого возраста с генитальным пролапсом III и IV степени по классификации POP-Q имеют преимущество над более молодыми больными в том, что у них возможно применение такой классической операции, как техника срединной кольпорафии, предложенная в XIX в. французским гинекологом L. Le Fort и польским хирургом F. Neugebauer. Эта операция хорошо переносится возрастными женщинами, так как имеет низкую травматичность и может проводиться под регионарной анестезией. Поэтому выбор данной методики зачастую имеет преимущество над другими, когда сопутствующая соматическая патология повышает риски оперативного лечения и делает невозможным применение других хирургических вмешательств. Тем не менее данная методика имеет своих противников, утверждающих, что эта операция нарушает анатомию тазового дна и приводит к дисфункции смежных органов [6].

Появление гипоаллергенных синтетических эндопротезов позволило применить новые хирургические методики. Классические операции с использованием исключительно собственных тканей стали отходить на второй план. Апикулярная поддержка имеет большое значение для стабильности тазового дна у женщин с выраженным пролапсом [8]. Фиксация влагалищной крестцово-остистой связки является одной из наиболее распространенных операций, выполняемых для восстановления потери апикулярной поддержки, и считается эффективной и безопасной. Она показывает субъективный уровень успеха – 84–99% и объективный показатель успеха – 67–93% [9]. Влагалищная крестцово-остистая фиксация при помощи сетчатых имплантатов может выполняться в одностороннем или двустороннем порядке и должна сочетаться с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey, когда речь идет о III и IV степени выраженности выпадения органов малого таза. Однако риск развития специфических mesh-ассоциированных осложнений остается высоким, поэтому в последнее время мы стали наблюдать расширение показаний к классическим вагинальным операциям [10]. При этом необходимо помнить, что коррекция генитального пролапса при помощи срединной кольпорафии и сетчатых протезов при сохраненной матке возможна только в отсутствие ее патологии, а так бывает далеко не всегда.

У пациенток в постменопаузе патологические процессы в органах малого таза, как правило, протекают бессимптомно, при этом риск развития злокачественных новообразований выше, чем у более молодых женщин [11]. В частности, к таким заболеваниям в пожилом и старческом возрасте относятся гиперпластические процессы эндометрия, обособившиеся на первых местах в структуре гинекологической патологии и представляющие медико-биологическую и социально-экономическую проблему [12].

В постменопаузе гиперпластические процессы эндометрия могут трансформироваться в аденокарциному в 10% случаев, атипическая гиперплазия – в рак эндометрия в 50% случаев [13–15]. Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации [16, 17]. Факторами риска его развития у пациенток в постменопаузе с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия и полипами эндометрия являются поздняя менопауза, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, прием эстрогенов [18, 19]. Более чем в 50% случаев женщины в постменопаузе имеют избыточную массу тела с индексом, превышающим 25 кг/м², что увеличивает риск развития рака эндометрия на 200–400%, а значит, повышает и онконастороженность* [20].

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Хлынова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doc-khlynova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1554-3633

Маркова Элеонора Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: markova.eleonora@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9491-9303

Фузаилова Регина Мирхалиловна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: fuzailovaregina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6741-5639

Yulia E. Dobrohotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Svetlana A. Khlynova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doc-khlynova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1554-3633

Eleonora A. Markova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: markova.eleonora@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9491-9303

Regina M. Fuzailova – Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital. E-mail: fuzailovaregina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6741-5639

*Радзинский В.Е., Семятов С.М., Димитрова В.И., и др. Способ хирургического лечения пролапса гениталий у женщин. Патент на изобретение RU 2469669C1; 20.12.2012. Заявка №2011132581/14 от 03.08.2011 [Radzinsky VE, Semyatov SM, Dimitrova VI, et al. A method of surgical treatment of genital prolapse in women. Patent for invention RU 2469669C1; 12.20.2012. Application No. 2011132581/14 dated 08.03.2011 (in Russian)].

Таблица 1. Анамнестические данные пациенток**Table 1. Patient history**

Показатель	Группы	
	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=30)
Возраст, лет	63,12±4,32	74,2± 3,28
Индекс массы тела, кг/м ²	28,45±4,38	27,98±4,22
Количество родов	1,89±0,57	1,92±0,32
Сексуально активные женщины, абс. (%)	12 (57,1)	–
Гинекологические заболевания, абс. (%)		
• миома матки	7 (33,3)	8 (26,7)
• лейкоплакия шейки матки	–	2 (6,7)
• воспаления матки и придатков в анамнезе	7 (33,3)	9 (30,0)
• гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе	15 (71,4)	18 (60,0)
Предшествующие операции, абс. (%)		
• передняя/задняя кольпорафия	5 (23,8)	6 (20,0)
• гистероскопия, РДВ матки	19 (90,5)	27 (90,0)

Таким образом, старший возраст пациенток увеличивает вероятность сочетания различной гинекологической патологии. Высокая распространенность генитального пролапса и гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе, отсутствие достаточного эффекта от консервативной терапии, а также высокая вероятность озлокачествления определяют актуальность проблемы коррективной стандартных подходов к оперативному лечению у данной категории пациенток.

Целью исследования явилось изучение результатов хирургического лечения пациенток в постменопаузе с генитальным пролапсом III и IV степени по классификации POP-Q в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия и оценкой их качества жизни.

Материалы и методы

В течение 2015–2022 гг. на базе гинекологического и консультативно-диагностического отделений ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» проведено обследование и оперативное лечение 51 пациентки пожилого и старческого возраста с пролапсом III–IV степени по классификации POP-Q в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия. Результаты операции оценивались через 1–7 лет. При этом сформированы 2 группы: 1-я – 21 пациентка после одноэтапной влажной экстирпации матки (ВЭМ) с придатками и односторонней крестцово-остистой фиксации культи влагалища синтетическим эндопротезом-лентой в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey; 2-я – 30 пациенток после одноэтапной ВЭМ с придатками и срединной кольпорафии по технике, предложенной Лефором и Нейгебауэром [20].

Из исследования исключены пациентки со стрессовым недержанием мочи до оперативного лечения и хронической тазовой болью.

Всем женщинам проводилось стандартное обследование: сбор жалоб, данных анамнеза, жизни и заболевания, клиническое обследование. В дооперационном и послеоперационном периодах осуществлялся общий и гинекологический осмотр с определением степени выраженности генитального пролапса по классификации POP-Q. Отдельное внимание уделялось пальпации области крестцово-остистых связок для исключения неврологической патологии.

Помимо общеклинических методов обследования всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза и мочевого пузыря, определяли объем остаточной мочи. Исследования выполнялись на аппарате General Electric Voluson E10. Качество мочеиспускания

определяли при помощи урофлуометрии. Осмотр урологом, неврологом и колопроктологом осуществляли по показаниям. Оценка качества жизни и субъективное отношение пациенток к оперативному лечению определялась по результатам ответов на урогинекологический вопросник PFDI-20.

Гистологическое исследование полученного операционного материала выполняли в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» по стандартной методике.

Статистический анализ данных проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10). Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Характеристика и анамнестические данные пациенток отражены в табл. 1.

Анализ возрастного состава показал, что средний возраст больных на момент оперативного лечения в 1-й группе составил 63,12±4,32 года, во 2-й – 74,2± 3,28 года. Средний возраст начала менопаузы – 49,4±6,6 года. В анамнезе одно и более раздельное лечебно-диагностическое выскабливание (РДВ) слизистой цервикального канала и стенок полости матки под контролем гистероскопии по поводу гиперпластических процессов эндометрия выполнено у 15 (71,4%) пациенток в 1-й группе и 18 (60,0%) – во 2-й. Ранее часть пациенток получали гормональную терапию с положительным эффектом. В 1-й группе таких наблюдалось 11 (73,3%) человек, во 2-й – 11 (61,1%). Миома матки малых размеров выявлена у 7 (33,3%) пациенток в 1-й группе и 8 (26,7%) – во 2-й. Воспаления матки и придатков в анамнезе отмечены у 7 (33,3%) человек в 1-й группе и 9 (30,0%) – во 2-й.

Обращает на себя внимание большое количество предшествующих гинекологических операций в анамнезе, а именно передней, задней кольпорафии у 5 (23,8%) пациенток в 1-й группе и 6 (20,0%) – во 2-й. Иными словами, предложенные объемы оперативного лечения для коррекции генитального пролапса с применением mesh и срединной кольпорафии в нашем случае производились в том числе после неудачных операций собственными тканями.

Всем пациенткам в дооперационном периоде проведено РДВ матки под контролем гистероскопии. При морфологическом исследовании аденоматозные полипы на фоне железистой гиперплазии эндометрия (ГЭ) обнаружили у 7 (13,7%) человек, атипическую ГЭ – у 3 (5,9%), ГЭ без атипии – у 41 (80,4%), в 9 наблюдениях – в сочетании с полипами эндометрия. Несмотря на то, что у большинства больных при гистологическом исследовании не выявлено атипии, ГЭ в постменопаузе рассматривали как предраковое состояние, тем более когда речь шла о рецидиве заболевания. У 2 (6,7%) пациенток во 2-й группе при биопсии шейки матки под контролем кольпоскопии выявили простую лейкоплакию шейки матки, представленную паракератозом и гиперкератозом без атипии клеточного строения.

Анализ соматической патологии у обследуемой категории больных имел большое значение для определения объема оперативного вмешательства и представлен по группам в табл. 2.

Как видно из табл. 2, число пациенток с соматической патологией в 1-й группе в 1,7 раза меньше в процентном соотношении, чем во 2-й, что можно объяснить их старшим возрастом. В большинстве случаев среди женщин обследуемых групп имело место сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний.

Таблица 2. Распределение соматических заболеваний в группах сравнения**Table 2. Prevalence of somatic diseases in comparison groups**

Соматическая патология	Группы			
	1-группа (n=21)		2-группа (n=30)	
Показатель	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	14	66,7	27	90,0*
Сахарный диабет 2-го типа	—	—	6	20,0
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	4	19,0	13	43,3*
ИБС	6	28,6	16	53,3*
Заболевания ЖКТ (хронический гастрит, холецистит)	3	14,3	6	20,0
Заболевания мочевыделительной системы (МКБ, хронический пиелонефрит)	2	9,5	3	10,0

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МКБ – Международная классификация болезней; указана достоверность различий для средних значений признаков с использованием параметрического критерия Стьюдента; *уровни значимости различий $p < 0,05$.

Пациентки 2-й группы отрицали половую жизнь, что являлось одним из критериев выбора объема оперативного вмешательства. В 1-й группе сексуально активных женщин отмечено более 50%, поэтому сравнение по данному критерию не представлялось возможным.

Продолжительность операций не имела достоверных различий и составляла $78 \pm 7,92$ минуты (70–90 мин). При выполнении оперативного лечения не выявлено случаев интраоперационных осложнений и конверсий. Интраоперационная кровопотеря не превышала $129,34 \pm 8,56$ мл (100–250 мл). Послеоперационный период протекал без осложнений, и ни одна больная не сообщила о чрезмерной боли после операции. При этом следует отметить, что у пациенток 1-й группы при крестцово-остистой фиксации избавившись от кровотечений и послеоперационного болевого синдрома [21] стало возможным за счет более безопасной установки эндопротеза в 2,5 см от седалищной ости.

При морфологическом исследовании удаленных макропрепаратов у 2 (9,5%) пациенток 1-й группы выявили стромальную гиперплазию яичников, не диагностированную до хирургического вмешательства.

Эффективность оперативного лечения оценивалась на основании жалоб, объективных данных и информации, полученной при анализе ответов пациенток на вопросник PFDI-20. Жалобы во всех группах до операции оказались одинаковыми.

Гиперактивный мочевой пузырь в предоперационном периоде выявлен у 8 (38,1%) пациенток в 1-й группе и 15 (50,0%) – во 2-й. Он проявлялся никтурией, urgenностью и учащенным мочеиспусканием согласно положительным ответам женщин на 15 и 16-й вопросы опросника PFDI-20. Исчезновение симптомов гиперактивности в послеоперационном периоде отметили 4 (50,0%) из 8 пациенток 1-й группы и 4 (26,7%) из 15 женщин – 2-й. При развитии гиперактивности de novo у 2 (9,5%) пациенток 1-й группы и у 2 (6,7%) во 2-й назначали М-холинолитики, после чего у всех пациенток симптомы значительно уменьшились.

Запоры беспокоили пациенток во 2-й группе чаще, чем в 1-й, как до, так и после операции, при этом достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Анальная инконтиненция в виде недержания газов отмечалась в обеих группах чаще после операции: у 2 (9,5%) в 1-й и 3 (10,0%) во 2-й соответственно ($p > 0,05$) по сравнению с дооперационным периодом, когда в 1-й группе данная жалоба беспокоила 1 (4,8%) пациентку и 2 (6,7%) – во 2-й ($p > 0,05$).

Таблица 3. Симптомы пролапса гениталий до и после оперативного лечения**Table 3. Symptoms of genital prolapse before and after surgery**

Симптомы	Группы			
	1-я группа		2-я группа	
	до операции, абс. (%)	после операции, абс. (%)	до операции, абс. (%)	после операции, абс. (%)
Ощущение инородного тела в области промежности	21 (100)	—	30 (100)	—
Обструктивное мочеиспускание	10 (47,6)	—	16 (53,3)	—
Стрессовое недержание мочи	—	1 (4,8)	—	4 (13,3) *
Гиперактивность мочевого пузыря	8 (38,1)	7 (33,3)	15 (50,0)	11 (36,7)
Запоры	7 (33,3)	3 (14,3)	10 (33,3)	7 (23,3)
Анальная инконтиненция	1 (4,8)	2 (9,5)	2 (6,7)	3 (10,0)
Боль и дискомфорт	4 (19,0)	1 (4,8) *	7 (23,3)	—
Инфекции мочевыводящих путей	2 (9,5)	—	4 (13,3)	2 (6,7)
Диспареуния	6 (28,6)	1 (4,8)	—	—

Примечание. Указана достоверность различий для средних значений признаков с использованием параметрического критерия Стьюдента; * уровни значимости различий $p < 0,001$.

Таблица 4. Показатели POP-Q до и после операции ВЭМ с придатками, крестцово-остистой фиксации культи влагалища синтетической эндопротезом-лентой в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey**Table 4. POP-Q parameters before and after vaginal hysterectomy with appendages removal, sacrospinous fixation of the vaginal stump with synthetic band endoprosthesis combined with reconstruction of DeLancey's levels II and III of pelvic support**

POP-Q	До операции	После операции	p
Aa	-0,19±1,21	-1,95±0,88	<0,01
Ba	2,89±1,13	-1,44±0,76	<0,001
C(D)	1,82±1,54	-8,13±0,92	<0,001
Ap	-2,32±0,74	-2,01±0,97	>0,05
Bp	-2,34±0,28	-2,54±0,45	>0,05
TVL	8,06±0,24	8,16±0,34	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: значения представлены в виде средней величины (см) ± стандартное отклонение.

В дооперационном периоде жалобы на боль и дискомфорт в нижних отделах живота предъявляли 4 (19,0%) пациентки в 1-й группе и 7 (23,3%) – во 2-й (табл. 3). После операции в 1-й группе 7 (33,3%) пациенток в течение 2–3 мес жаловались на боли незначительного характера в ягодичной и крестцово-копчиковой областях, не мешавшие обычной жизни. Одна (4,8%) из них отмечала дискомфорт в данной области в течение года после операции, что статистически значимо меньше, чем в дооперационном периоде ($p < 0,01$). Дооперационное обследование области установки и одностороннее проведение эндопротеза-ленты через крестцово-остистую связку без жесткой фиксации к ней позволило не травмировать нервные окончания и сократить количество установленного имплантата, тем самым уменьшить жалобы на боли в послеоперационном периоде и диспареунию.

В исследуемых группах невозможно сравнивать анатомические результаты, так как после ВЭМ с придатками в сочетании со срединной кольпорафией у нас не выявлено

Таблица 5. Показатели урофлоуметрии до и после операции**Table 5. Uroflowmetry values before and after surgery**

Группы	Урофлоуметрия				p
	До операции		После операции		
	V _{ом} , мл	Q _{max} , мл/с	V _{ом} , мл	Q _{max} , мл/с	
1-я	32,54±31,2	14,24±7,21	5,3±12,97	25,62±3,28	<0,001
2-я	34,28±33,6	12,92±5,23	4,4±11,58	22,94±3,52	<0,001

Таблица 6. Результаты анализа ответов вопросника PFDI-20 в обследованных группах**Table 6. Results of the analysis of PFDI-20 questionnaire responses in the study groups**

Группы	Опросник PFDI-20		
	До операции	После операции	p
1-я	84,74±62,43	16,74±67,72	<0,001
2-я	83,86±54,28	15,24±86,36	<0,001

Примечание. Значения представлены в виде среднего балла ± стандартное отклонение.

случаев рецидива опущения и выпадения органов малого таза. Для пациенток 1-й группы рецидивом считали генитальный пролапс >2-й степени по классификации POP-Q.

При анализе показателей POP-Q у 19 (90,5%) пациенток 1-й группы в послеоперационном периоде отмечалось улучшение во всех отделах влагалища с сохранением его длины (TVL). В указанные сроки наблюдения (через 1–7 лет) рецидив генитального пролапса выявлен в апикальном отделе у 1 (4,8%) женщины, опущение передней стенки влагалища – у 1 (4,8%). Рецидив генитального пролапса их никак не беспокоил, так как стенки влагалища не выходили за пределы половой щели. Возможно, отсутствие жалоб у данных пациенток частично можно объяснить выраженным до операции пролапсом III–IV степени по классификации POP-Q и проведенной хирургической коррекцией на трех уровнях поддержки по DeLancey (табл. 4).

Как видно из табл. 5, после операции выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение максимальной скорости потока (Q_{max}) и снижение объема остаточной мочи (V_{om}) в обеих группах наблюдения.

У 2 (9,5%) пациенток 1-й группы выявлены mesh-ассоциированные осложнения в послеоперационном периоде в виде эрозий эпителия влагалища. В амбулаторных условиях они иссечены. При обследовании через 3–6 мес рецидива не обнаружено. Обе пациентки регулярно использовали местные эстрогенсодержащие препараты, что не предотвратило формирование эрозий.

Качество жизни пациенток и удовлетворенность оперативным лечением оценивались по результатам обработки вопросника PFDI-20 (табл. 6).

После хирургического лечения значительное улучшение качества жизни отметили 19 (90,5%) пациенток в 1-й группе и 29 (96,7%) – во 2-й. В 1-й группе 2 (9,5%) женщины остались недовольны проведенным лечением. Одна из них выразила неудовлетворенность тем, что ей не разъяснили объем операции и возможные осложнения, вторая – стрессовым недержанием мочи de novo и установленным через 1 год среднеуретральным слингом. Во 2-й группе одна пациентка (3,3%) со стрессовым недержанием мочи de novo после хирургического лечения, отказавшаяся от установки среднеуретрального слинга. В целом 94,1% общего числа обследованных женщин оказались удовлетворены результатами лечения и готовы рекомендовать проведение таких операций другим пациенткам.

Заключение

Отдаленные результаты двух оперативных пособий (одноэтапная ВЭМ с придатками, односторонняя крестцово-остистая фиксация культи влагалища синтетическим эндопротезом-лентой в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey и одноэтапная ВЭМ с придатками со срединной кольпорафией по технике, предложенной Лефором и Нейгебауэром) у пациенток с генитальным пролапсом III и IV степени по классификации POP-Q в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия показали удовлетворительные результаты и могут успешно применяться у женщин пожилого и старческого возраста, как с рецидивом пролапса в анамнезе, так и без него.

Выбор объема и доступа оперативного лечения с учетом возраста, сексуальной активности, сопутствующей гинекологической и соматической патологии снижает количество осложнений и улучшает результаты хирургического лечения у данной категории больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Gutman R, Maher C. Uterine-preserving POP. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1803-13.
- Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Попов Э.Н., и др. Унилатеральный апикальный слинг – новый взгляд на сакроспинальную фиксацию. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):37-46 [Shkarupa DD, Kubin ND, Popov EN, et al. Unilateral apical sling: a new look at the sacrospinous fixation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):37-46 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD68137-46
- Haylen BT, Sand PK, Swift SE, et al. Transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse: more FDA concerns – positive reactions are possible. *Int Urogynecol J*. 2012;23:11-3. DOI:10.1007/s00192-011-1580-3
- Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and 126 perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA*. 2014;311:1023-34.

5. Zyczynski HM, Carey MP, Smith AR, et al. Proxima Study Investigators. One-year clinical outcomes after prolapse surgery with nonanchored mesh and vaginal support device. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):587-8. DOI:10.1016/j.ajog.2010.08.001
6. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Зубова Е.С., и др. Пропалс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):37-45 [Buianova SN, Shchukina NA, Zubova ES, et al. Genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):37-45 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717137-45
7. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Нехирургические методы коррекции пролапса гениталий и нарушений мочеиспускания. *Гинекология*. 2016;18(2):28-31 [Il'ina Iu, Dobrokhotova IuE. Non-surgical methods of correction of genital prolapse and urinary disorders. *Gynecology*. 2016;18(2):28-31 (in Russian)].
8. Barber MD, Maher C. Apical prolapse. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1815-33. DOI:10.1007/s00192-013-2172-1
9. Petri E, Ashok K. Sacrospinous vaginal fixation – current status. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(5):429-36.
10. Reisenauer C, Oberlechner E, Schoentfish B, et al. Modified LeFort colpocleisis: clinical outcome and patient satisfaction. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1349-53.
11. Капитанова О.В., Чечнева М.А. Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(3):35-40 [Kapitanova OV, Chechneva MA. Endometrial hyperplasia in peri- and postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(3):35-40 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202003135
12. Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Левченко В.Г., и др. Гиперплазии эндометрия: без атипии и с атипией. *Гинекология*. 2021;23(1):18-24 [Sabantsev MA, Shramko SV, Levchenko VG, et al. Endometrial hyperplasia: without atypia and with atypia. *Gynecology*. 2021;23(1):18-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200666
13. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dobrokhotova IuE, Saprykina LV. Giperplasiia endometrii. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
14. Endometrial cancer. Practice Bulletin N 149. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1006-26.
15. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, et al. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(8):1146-9. DOI:10.1080/01443615.2018.1458081
16. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(1):74-80 [Aleksandrova LM, Starinsky VV, Kaprin AD, Samsonov YuV. Prevention of oncological diseases as the basis of interaction of oncological service with primary link of health care. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(1):74-80 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2017-4-1-10
17. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Касян В.Н. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):113-9 [Adamyan LV, Melnikova NS, Kasyan VN. Endometrial pathology in postmenopausal women: do we need ultrasound screening? *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(2):113-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192502113
18. Giannella L, Cerami LB, Setti T, et al. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8598152. DOI:10.1155/2019/8598152
19. Trimble CL, Method M, Leita M, et al. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1160-75. DOI:10.1097/aog.0b013e31826bb121
20. Mowat A, Wong V, Goh J, et al. A descriptive study on the efficacy and complications of the Capio (Boston Scientific) suturing device for sacrospinous ligament fixation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(1):119-24. DOI:10.1111/ajo.12720
21. Thompson J. Anatomy of pelvic arteries adjacent to the sacrospinous ligament: importance of the coccygeal branch of the inferior gluteal artery. *Obstet Gynecol*. 1999;94(6):973-7. DOI:10.1016/s0029-7844(99)00418-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

А.А. Трупакова¹, А.В. Казакова^{✉1}, А.В. Лямин¹, Г.С. Козупица², Д.В. Печкуров¹, О.И. Линева¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ВВК).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование с участием 79 женщин от 18 до 50 лет. Они разделены на 3 группы: основная группа – 32 пациентки, получавшие комплексное лечение биологически активной добавкой (БАД) «Бактрум», содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», в сочетании с флуконазолом; группа сравнения – 27 пациенток, получавших в качестве лечения только флуконазол; контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Наблюдение за больными продолжалось в течение 12 мес. Методы исследования: посев кала на дисбактериоз, общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, креатинина, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, микроскопия вагинального мазка на микробиоту, окраска по Граму, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*. В последующем всем женщинам каждые 3 мес проводили бимануальный осмотр, осмотр слизистой шейки матки и влагалища в зеркалах, отбор и исследование мазков со слизистой влагалища и шейки матки, окрашенных по Граму, тщательный опрос и сбор анамнеза. Через 12 мес повторно произведен посев кала на дисбактериоз, полученные данные проанализированы.

Результаты. Терапия ВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входила БАД, содержащая инулин, показала большую эффективность: частота рецидивирования наблюдалась в 3 раза реже, чем при стандартной схеме лечения.

Заключение. Применение в комплексной терапии рецидивирующего ВВК БАД, содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», позволяет значительно улучшить состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта и микрофлоры влагалища, предотвращает риски повторного рецидивирования и приводит к нормализации стула у пациенток.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, микробиота, желудочно-кишечный тракт, инулин, пребиотик

Для цитирования: Трупакова А.А., Казакова А.В., Лямин А.В., Козупица Г.С., Печкуров Д.В., Линева О.И. Опыт применения инулина для коррекции состояния кишечной микробиоты у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Гинекология. 2023;25(4):403–409. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202390 © ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Experience of inulin use for correcting intestinal microbiota in patients suffering from recurrent vulvovaginal candidiasis: A prospective cohort comparative study

Anna A. Trupakova¹, Anna V. Kazakova^{✉1}, Artem V. Lymin¹, Gennadiy S. Kozupitsa², Dmitry V. Pechkurov¹, Olga I. Lineva¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara State Transport University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of inulin for the adjustment of intestinal microflora in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC).

Materials and methods. A prospective cohort comparative study included 79 women aged 18 to 50 years. They were divided into three groups: the main group included 32 patients receiving complex treatment with a dietary supplement containing inulin derived from the "Extra" variety of Jerusalem artichoke root in combination with fluconazole; the comparison group included 27 patients receiving fluconazole only; and the control group included 20 healthy women. The patients were followed up for 12 months. Examination included stool culture for dysbiosis, complete blood count, urinalysis, blood chemistry (glucose, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, urea, creatinine), examination of the vulva and vaginal mucosa, vaginal smear microscopy for microflora, Gram staining, real-time polymerase chain reaction for *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*. Subsequently, all subjects every three months underwent a bimanual examination, speculum examination of the cervical mucosa and vagina, Gram staining of vaginal mucosa and cervix swabs, a thorough interview, and history taking. At 12 months, stool was cultured for dysbiosis again, and the data were analyzed.

Results. The VVC therapy in the group of inulin-containing dietary supplement was more effective: the recurrence rate was 3 times lower than with the standard treatment regimen.

Conclusion. The use of dietary supplement containing inulin derived from the "Extra" variety of Jerusalem artichoke root in complex therapy for recurrent VVC can significantly improve the gut and vagina microflora condition and prevent the recurrence and normalization of stool in patients.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, microflora, gastrointestinal tract, inulin, prebiotic

For citation: Trupakova AA, Kazakova AV, Lymin AV, Kozupitsa GS, Pechkurov DV, Lineva OI. Experience of inulin use for correcting intestinal microbiota in patients suffering from recurrent vulvovaginal candidiasis: A prospective cohort comparative study. Gynecology. 2023;25(4):403–409. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202390

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Казакова Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8013-3895

[✉]Anna V. Kazakova – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8013-3895

Введение

Микробиота кишечника играет важную роль в формировании здоровья всего организма. Известно, что микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), оказывают огромное влияние на жизнедеятельность влагалищной микрофлоры. В настоящее время существует большое количество научных работ, доказывающих тесную взаимосвязь между состоянием микрофлоры кишечника и микробиотой влагалища [1–4]. Нарушение гомеостаза микрофлоры кишечника может быть связано как с заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, глютеновая энтеропатия), так и с внекишечной патологией (метаболический синдром, прием антибактериальных препаратов, стресс и др.).

По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, для нормального функционирования кишечника необходимы пребиотики [5–9]. Одним из хорошо растворимых неперевариваемых пребиотиков является инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов. В толстой кишке инулин утилизируется лакто- и бифидобактериями, стимулируя их рост и уменьшая воспалительные процессы. Восстанавливая микробиоту ЖКТ, инулин опосредованно улучшает состояние микробиоты влагалища [10–15]. На данный момент мало исследований, которые бы оценивали эффективность применения пребиотиков у женщин с гинекологической патологией. Это подчеркивает актуальность выбранной темы и роль комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ у пациенток, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВБК).

Цель исследования – оценить эффективность применения инулина для коррекции состояния кишечной микрофлоры у пациенток с РВБК.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с октября 2019 по ноябрь 2020 г. проведено проспективное когортное сравнительное исследование с участием 79 женщин от 18 до 50 лет, проходивших профилактический осмотр и лечение кандидоза вульвы и влагалища в ООО «Клиника Евразия» (Самара).

Критерии включения и исключения. *Критерии включения в основную группу и группу сравнения:* возраст от 18 до 50 лет включительно, наличие жалоб на РВБК в течение последних 3 лет, *Candida albicans*, выявленная методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: полное соматическое и гинекологическое здоровье, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: менопаузальный период, сахарный диабет, наличие инфекций, передаваемых половым путем, беременность, острые воспалительные заболевания на момент осмотра, применение антибактериальных препаратов за 1 мес до обследования, сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология, отказ от участия в исследовании.

Распределение по группам. Все пациентки разделены на 3 группы путем рандомизации. Основную группу составили 32 женщины, которым проведено лечение биологически активной добавкой (БАД), содержащей инулин, полученный из корня топинамбура сорта «Экстра», в течение 3 мес (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в сочетании с флуконазолом (в дозе 150 мг трехкратно каждые 72 ч). В группу сравнения вошли 27 пациенток, получавших в качестве лечения только флуконазол (в дозе 150 мг трехкратно каждые 72 ч). Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин.

Методы исследования. У всех женщин проведен сбор жалоб, анамнеза, осмотр вульвы и слизистой оболочки влагалища, осуществлена микроскопия мазков, окрашенных по Граму, проведена ПЦР-РВ с определением *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. albicans*, выполнено микробиологическое исследование кала. Наблюдение за пациентками основной группы и группы сравнения проводили в течение 12 мес (табл. 1). На 1 и 2-м визитах собран анамнез, проведены антропометрическое, физикальное, бимануальное исследования и проанализированы жалобы. Каждые 3 мес на 3, 4 и 5-м визитах пациенткам проводили контрольные осмотры, тщательный опрос, сбор жалоб и отбор мазка с дальнейшей микроскопией по Граму; на последнем, 5-м визите через 12 мес у больных повторно проведено микробиологическое исследование кала. После лечения в основной группе обследована 21 женщина, в группе сравнения – 9 женщин. Разница в числе обследованных женщин до и после лечения объясняется их переездом в другие регионы и/или отсутствием в городе на момент отбора анализов в связи с отпуском. В период проведения исследования со всеми пациентками поддерживалась дистанционная связь в формате телемедицины.

Этические аспекты. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ, протокол №242 от 15.12.2021. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали

Трупакова Анна Андреевна – врач – акушер-гинеколог, соискатель каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2108-6053

Лямин Артем Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, дир. научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: avlyamin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5905-1895

Козупица Геннадий Степанович – д-р биол. наук, проф. каф. физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО СамГУПС. E-mail: g-kozupitsa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6917-2586

Печкуров Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5869-2893

Линева Ольга Игоревна – д-р мед. наук, проф., почетный проф. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО СамГМУ, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0003-4170-2167

Anna A. Trupakova – Gynecologist, Samara State Medical University. E-mail: anantru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2108-6053

Artem V. Lyamin – D. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: avlyamin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5905-1895

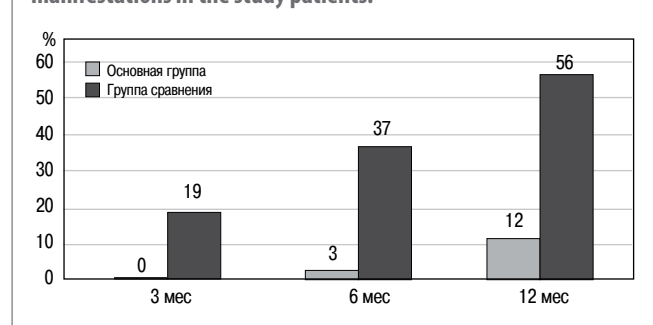
Gennadiy S. Kozupitsa – D. Sci. (Biol.), Samara State Transport University. E-mail: g-kozupitsa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6917-2586

Dmitry V. Pechkurov – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5869-2893

Olga I. Lineva – D. (Sci.) Med., Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-4170-2167

Таблица 1. Краткий протокол обследования женщин, участвовавших в исследовании**Table 1. Brief examination protocol for the women participating in the study**

Методы обследования	Визит 0 (до лечения)	Визит 1 (через 3–5 дней)		Визит 2 (через 10 дней)		Визит 3 (через 3 мес)		Визит 4 (через 6 мес)		Визит 5 (через 12 мес)	
	Основная, сравнения, контрольная группы (n=79)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=27)	Основная группа (n=21)	Группа сравнения (n=9)
Клиническая беседа (анкетирование)	+										
Подписание добровольного информированного согласия на медицинское вмешательство и участие в исследовании	+										
Оценка критериев включения/исключения	+										
Оценка жалоб, анамнеза пациенток	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Физикальное, антропометрическое и бимануальное исследования	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Отбор мазков с дальнейшей микроскопией по Граму	+					+	+	+	+	+	+
ПЦР-РВ с определением <i>M. hominis</i> , <i>U. parvum</i> , <i>T. vaginalis</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>C. albicans</i>	+										
Микробиологическое исследование кала	+									+	+
Анализ результатов лечения		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Рис. 1. Частота возникновения клинических проявлений ВВК у обследованных пациенток.**Fig. 1. The frequency of vulvovaginal candidiasis clinical manifestations in the study patients.**

этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики.

Статистическая обработка данных. Результаты исследования анализировали с применением дескриптивной статистики. Перед применением статистического исследования проверяли, подчиняется ли выборка гауссовскому закону распределения. Определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ – мера разброса в наборе числовых данных; показывает, насколько далеко от среднего арифметического находятся точки данных; σ также можно назвать мерой центральной тенденции: чем меньше стандартное отклонение, тем более «сгруппированы» данные). Фиксировали количество случаев, включенных в анализ, в анализируемой выборке (n). Статистические гипотезы проверяли при помощи t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

На I этапе исследования анализировали эффективность лечения ВВК в основной группе и группе сравнения (рис. 1). Так, на 1-м визите, на 3–5-е сутки от начала лечения, все пациентки почувствовали улучшение состояния: умень-

шились жалобы и выделения из наружных половых путей. На 2-м визите через 10 дней после начала лечения клинические проявления заболевания у всех пролеченных женщин отсутствовали.

На 3-м визите через 3 мес после лечения при исследовании клинических проявлений у 5 (18,5%) из 27 женщин группы сравнения выявлены жалобы на эпизоды зуда и жжения наружных половых органов, а также наличие обильных густых выделений белесоватого цвета. В гинекологических мазках, окрашенных по Граму, у 1 (3,7%) больной выявлены нити мицелия, без клинических проявлений. В основной группе женщины жалоб не предъявляли.

На 4-м визите через 6 мес после проведенного лечения 10 (37%) женщин группы сравнения отмечали жалобы на выделения и зуд; по лабораторным данным в гинекологических мазках, окрашенных по Граму, у 2 (7,4%) пациенток выявлены нити мицелия. В основной группе только 1 (3,1%) женщина жаловалась на зуд и жжение в области наружных половых органов, у 2 (6,25%) больных этой группы в мазках, окрашенных по Граму, выявлены нити мицелия, но без клинической картины, характерной для ВВК.

На 5-м визите через 12 мес после лечения у 15 (55,6%) женщин группы сравнения отмечались жалобы на выделения и зуд с подтверждением диагноза ВВК методом микроскопии.

В основной группе только у 4 (12,5%) больных клинически и лабораторно подтвердился диагноз ВВК (см. рис. 1). Определена частота возникновения проявлений кандидозительства у пациенток основной группы и группы сравнения (рис. 2).

На II этапе исследования проанализирована динамика количественной оценки содержания кишечной микрофлоры у пациенток до и после лечения (табл. 2). Результаты показали, что содержание лактобактерий после лечения статистически значимо не изменилось по сравнению с исходными данными.

Что касается других показателей кишечной микрофлоры, то их изменения в большинстве случаев были значимыми, однако вектор этих изменений не всегда был однонаправленным. Так, содержание бифидобактерий после лечения в ос-

Таблица 2. Динамика количественной оценки содержания кишечной микрофлоры у обследованных пациенток до и после лечения
Table 2. The change of the gut microflora content in the study patients before and after the treatment

Кишечная микробиота, lg КОЕ/1 г	Группа	До лечения	После лечения	n	t	p
		M±σ	M±σ			
Лактобактерии	Основная	6,80±1,47	7,28±0,64	21	-1,36	0,188
	Сравнения	5,77±0,83	5,55±0,52	9	0,68	0,512
Бифидобактерии	Основная	8,42±1,77	9,48±0,92	21	2,276	0,034
	Сравнения	8,89±1,45	7,33±0,71	9	3,27	0,011
Клостридии	Основная	4,52±1,60	2,00±1,30	21	5,96	0,000
	Сравнения	4,11±0,78	5,00±0,87	9	0,87	0,121
<i>E. coli</i> типичные	Основная	5,95±1,28	7,28±0,71	21	3,62	0,002
	Сравнения	5,78±0,44	6,11±0,60	9	-1,41	0,195
<i>E. coli</i> лактозонегативные	Основная	5,38±1,07	2,81±0,93	21	7,10	0,000
	Сравнения	5,56±0,53	3,88±0,78	9	4,08	0,003
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Основная	3,86±1,20	0,38±0,50	21	12,0	0,000
	Сравнения	5,55±0,88	0,11±0,33	9	18,5	0,000
<i>Proteus</i> spp.	Основная	1,10±1,13	0,00	21	4,41	0,000
	Сравнения	1,44±0,88	0,00	9	4,91	0,001
Энтерококки	Основная	6,43±2,48	4,90±1,18	21	2,34	0,029
	Сравнения	5,89±1,54	5,00±0,87	9	1,83	0,103
Грибы <i>Candida</i>	Основная	5,05±1,16	2,24±0,94	21	8,37	0,000
	Сравнения	3,56±0,73	1,78±0,44	9	8,00	0,000

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: n – число обследованных пациенток, t – отношение отклонения оценочного значения параметра от его гипотетического значения к его стандартной ошибке, p – уровень статистической значимости.

новой группе статистически значимо увеличилось на 11,8% по сравнению с исходным. В то же время в группе сравнения их содержание значимо уменьшилось на 21,3%. При этом содержание клостридий в основной группе более чем в 2 раза уменьшилось по сравнению с исходным. Содержание *E. coli* типичных в группе сравнения также не изменилось, а в основной группе статистически значимо увеличилось на 18,3%.

Во всех остальных случаях после лечения величины переменных статистически значимо уменьшились по сравнению с исходными данными. Так, в основной группе количество «других условно-патогенных энтеробактерий» снизилось в 10,2 раза, энтерококков – на 31,2%, грибов рода *Candida* – в 2 раза. В группе сравнения содержание «другие условно патогенные энтеробактерии» уменьшилось в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – вдвое.

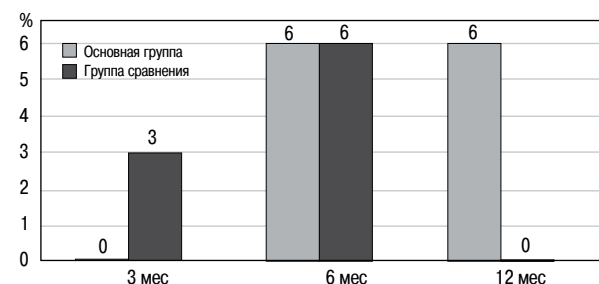
В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа показателей кишечной микрофлоры у обследованных пациенток через 12 мес после лечения с таковыми у женщин контрольной группы.

Сравнительный анализ показал, что средние значения показателей «лактобактерии», «бифидобактерии», «*E. coli* типичные», «*E. coli* лактозонегативные» у пациенток основной группы не отличались от таковых у здоровых женщин. В то же время содержание клостридий у них статистически значимо (в 2 раза) превышало таковые в контрольной группе, а *E. coli* лактозонегативных – в 2 раза. Значения «другие условно-патогенные энтеробактерии» в основной группе достигли уровня контрольной.

Из представленного анализа следует, что только по одному показателю (*E. coli* лактозонегативные) средние значения у пациенток группы сравнения значимо не различались с таковыми у здоровых женщин. Содержание бифидобактерий, лактобактерий и *E. coli* типичных было на 20,8, 24,9 и 18,0% меньше по сравнению с таковыми в контрольной группе. Содержание «другие условно-патогенные энтеробактерии» как и в основной группе, так и в группе сравнения приблизилось

Рис. 2. Частота возникновения кандидоносительства у обследованных пациенток.

Fig. 2. The incidence of candidiasis in the study patients.



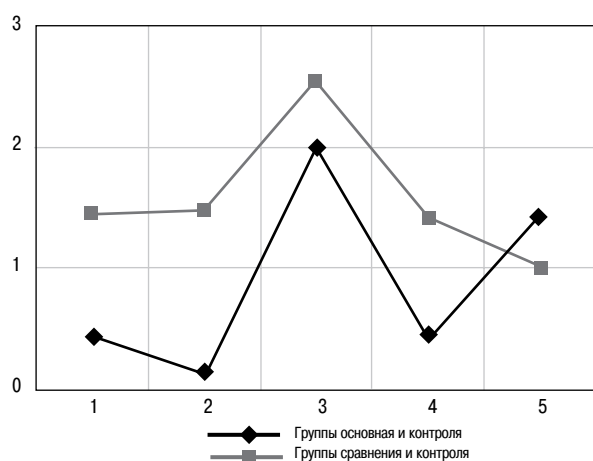
к минимальным величинам, однако не достигло значений контрольной группы, в которой их уровень был равен нулю. При этом содержание клостридий в группе сравнения оказалось в 5 раз больше, чем в контрольной.

На рис. 3 визуализированы градиенты (характеристика, показывающая направление наискорейшего возрастания величины) показателей кишечной микрофлоры у всех участниц исследования. Для сопоставимости шкал величины градиентов подвергнуты логарифмированию с целью упрощения и получения более точных данных при проведении статистического анализа.

Таким образом, через 12 мес у женщин, в состав комплексного лечения РВВК которых входили флуконазол и инулин (БАД «Бактрум»), статистически значимо изменились следующие показатели кишечной микрофлоры по сравнению с исходными данными: количество бифидобактерий увеличилось на 11,8%, *E. coli* типичных – на 18,3%; количество клостридий уменьшилось в 2 раза, энтерококков – на 31,2%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 10,2 раза, грибов рода *Candida* – в 2 раза. Женщины, не получавшие

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа показателей кишечной микрофлоры пациенток основной группы и группы сравнения через 12 мес после лечения с женщинами контрольной группы**Table 3. Results of the comparative analysis of the gut microflora of patients of the main and comparison groups at 12 months after treatment with control group patients**

Кишечная микробиота, lg КОЕ/1 г	Группа	M±σ	n	t	p
Группы основная и контрольная					
Лактобактерии	Основная	7,29±0,64	21	-0,63	0,531
	Контрольная	7,40 ±0,5	20		
Бифидобактерии	Основная	9,47±0,93	21	0,90	0,371
	Контрольная	9,25±0,64	20		
Клостридии	Основная	2,00±1,30	21	2,72	0,001
	Контрольная	1,00±1,03	20		
E. coli типичные	Основная	7,29±0,71	21	-0,84	0,405
	Контрольная	7,45±0,51	20		
E. coli лактозонегативные	Основная	2,81±0,92	21	-2,28	0,028
	Контрольная	3,55±1,16	20		
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Основная	0,38±0,01	21	–	–
	Контрольная	0,00	20		
Группы сравнения и контрольная					
Лактобактерии	Сравнения	5,56±0,53	9	-9,01	0,000
	Контрольная	7,40±0,50	20		
Бифидобактерии	Сравнения	7,33±0,71	9	-7,24	0,000
	Контрольная	9,25±0,64	20		
Клостридии	Сравнения	5,00±0,87	9	10,15	0,000
	Контрольная	1,00±1,03	20		
E. coli типичные	Сравнения	6,11±0,60	9	-6,19	0,000
	Контрольная	7,45±0,51	20		
E. coli лактозонегативные	Сравнения	3,89±0,78	9	0,80	0,429
	Контрольная	3,55±1,16	20		
Другие условно-патогенные энтеробактерии	Сравнения	0,11±0,33	9	–	–
	Контрольная	0,00	20		

Рис. 3. Сравнение градиентов показателей кишечной микрофлоры у пациенток основной группы и группы сравнения со здоровыми женщинами: 1 – бифидобактерии; 2 – лактобактерии; 3 – клостридии; 4 – *E. coli* типичные; 5 – *E. coli* лактозонегативные; по оси Y – средние значения логарифмов величин изучаемых показателей.**Fig. 3. Comparison of gut microflora gradients in patients of the main and comparison groups vs healthy women: 1 – *Bifidobacterium* spp.; 2 – *Lactobacterium* spp.; 3 – *Clostridium* spp.; 4 – typical *E. coli*; 5 – lactose-negative *E. coli*; the Y axis – average values of the studied indicators' logarithms.**

инулин в составе комплексного лечения, показали следующие данные: содержание бифидобактерий уменьшилось на 21,3%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – в 2 раза. Количество *E. coli* типичных и клостридий статистически значимо не изменилось.

Сравнение показателей кишечной микрофлоры через 12 мес наблюдения за пациентками основной группы и группы сравнения со здоровыми женщинами позволило выявить, что комплексное лечение РВБК противогрибковым препаратом в сочетании с инулином более эффективно по сравнению с основным лечением противогрибковым препаратом в соответствии с протоколами лечения.

Терапия ВВК в группе женщин, у которых в состав комплексного лечения входила БАД, содержащая инулин, полученный из корня топинамбура, показала более высокую эффективность, частота рецидивирования наблюдалась в 3 раза реже, чем при стандартной схеме лечения.

Обсуждение

Актуальность проблемы хронического РВБК связана с частым осложнением воспалительного процесса в области наружных половых органов (не менее 4 раз в год), развитием множественных осложнений, формированием устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Активизация новых видов возбудителей, повышение уровня резистентности к противогрибковым препаратам у *Candida* spp., невозможность проведения в отдельных случаях местного лечения ВВК требуют пересмотра подходов к лечению кандидоза.

В исследовании, проведенном И.О. Маловой и Ю.А. Кузнецовой в 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», выявлено, что особенностью РВБК является отсутствие выраженного островоспалительного компонента со стороны слизистой влагалища; обращали на себя внимание жалобы пациенток со стороны ЖКТ: снижение аппетита – у 16 (32%), наличие флатуленции (повышенного газообразования) – у 37 (74%), абдоминального дискомфорта, метеоризма – у 34 (68%), частых запоров от 2 до 5 дней – у 24 (48%), напротив, наличие кашицеобразного стула до 2–3 раз в сутки – у 26 (52%). В данном исследовании не анализировалась микробиологическая характеристика биоценоза кишечника [16]. В проведенном нами анализе средние значения показателей «бифидобактерии», «лактобактерии», «*E. coli* типичные», «*E. coli* лактозонегативные», «другие условно патогенные энтеробактерии» после лечения у пациенток основной группы не отличались от таковых у здоровых женщин. В то же время содержание клостридий у них статистически значимо (в 2 раза) превышало таковые в контрольной группе, а *E. coli* лактозонегативных – в 2 раза. Эти маркеры можно использовать как скрининговые методики у женщин с факторами риска РВБК.

В исследовании, проведенном в США R. Russo с соавт., для лечения сложных форм ВБК и РВБК применялась смесь лактобактерий в сочетании с лактоферрином. Лечение с использованием данных препаратов оказалось безопасным и эффективным адъювантным подходом для значительного уменьшения симптомов и рецидивов ВБК и по эффективности не уступало стандартному применению флуконазола [17].

В группе женщин с РВБК нами впервые в качестве комбинированной терапии наряду со стандартной схемой назначения флуконазола применен инулин в составе БАД. Согласно сравнительному статистическому анализу пациентки, принимавшие инулин в составе БАД, в 3 раза реже имели рецидив ВБК за последние 12 мес. У женщин, в состав комплексного лечения РВБК которых входили флуконазол и инулин, статистически значимо по сравнению с женщинами, получавшими только флуконазол, увеличилось количество бифидобактерий и *E. coli*. Содержание клостридий уменьшилось в 2 раза, энтерококков – на 1/3, других условно-патогенных энтеробактерий стало меньше в 10,2 раза. Женщины, не получавшие инулин в составе комплексного лечения, показали следующие данные: содержание бифидобактерий уменьшилось на 21,3%, других условно-патогенных энтеробактерий – в 50,5 раза, энтерококков – на 17,8%, грибов рода *Candida* – на 100,0%, что не имело статистических различий с группой здоровых женщин. Таким образом, клиническая и микробиологическая эффективность комплексной терапии РВБК у женщин репродуктивного возраста способствует повышению качества оказания медицинской помощи и профилактирует рецидивирование данного дисбиотического состояния вульвы и влагалища.

Заключение

Проведенное исследование показало, что инулин в составе комплексной терапии РВБК благотворно влияет на состав микрофлоры кишечника и микробиоты влагалища и позволяет сохранить положительный эффект лечения на более длительный срок.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ, протокол №242 от 15.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Samara State Medical University (protocol №242 of 15.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Косюра С.Д., Тотолян Г.Г., Федоров И.Г., и др. Применение масляной кислоты и инулина в практике гастроэнтеролога. *Лечебное дело*. 2015;3:36-41 [Kosyura SD, Totolyan GG, Fedorov IG, et al. Butyric acid and inulin for the treatment of a gastrointestinal disorders. *Lechebnoe delo*. 2015;3:36-41 (in Russian)].
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): the modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
3. Макарова Д.А., Трач И.В. Современные пробиотики и пребиотики. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;6:1020. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2017-06/2017-06-4345-T-14616.pdf>. Ссылка активна на 15.11.2022 [Makarova DA, Trach IV. Modern probiotics and prebiotics. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;6:1020. Available at: <https://medconfer.com/files/archive/2017-06/2017-06-4345-T-14616.pdf>. Accessed: 15.11.2022 (in Russian)].
4. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20-5 [Pogosyan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Ginekologiya*. 2017;19(4):20-5 (in Russian)].

5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(26):1965-70 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV. Vulvovaginal candidiasis: modern view on the problem. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017;25(26):1965-70 (in Russian)].
6. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Погосян Ш.М. Применение флуконазола у женщин репродуктивного возраста с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2018;(13):96-102 [Mezhevitinova EA, Abakarova PR, Pogosyan ShM. Use of fluconazole in women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis. *Medicinskiy sovet*. 2018;(13):96-102 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-96-102
7. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., и др. Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии. *Медицинский совет*. 2017;(13):172-9 [Pogosyan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, et al. Role of genotyping features in the development of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapy tactics. *Medicinskiy sovet*. 2017;(13):172-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-13-172-179
8. Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Кравцов И.И. Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов. *Главный врач Юга России*. 2018;3:53-4 [Kutsenko II, Borovikov IO, Gorrin KhI, Kravtsov II. New approaches to integrated therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Glavnyi vrach Iuga Rossii*. 2018;3:53-4 (in Russian)].
9. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4:63-9 [Bayramova GR, Barano II, Priputnevich TV, Chernova VF. Vulvovaginal candidiasis: clinical and therapeutic aspects in obstetrician-gynecologist practice. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;4:63-9 (in Russian)].
10. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Боронина Л.Г. Результаты определения видового состава лактацилл при использовании молекулярно-генетических и культуральных методов исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018;4:17-21 [Voroshilina ES, Zornikov DL, Boronina LG. Results of determining the species composition of vaginal lactobacilli using real-time PCR testing and bacteriological method. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2018;4:17-21 (in Russian)]. DOI:10.36233/0372-9311-2018-4-17-21
11. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575-82.e3. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.08.010
12. Zhang Y, Li W, Chu M, et al. The AAA ATPase Vps4 plays important roles in *Candida albicans* hyphal formation and is inhibited by DBE-Q. *Mycopathologia*. 2016;181(5-6):329-39. DOI:10.1007/s11046-015-9979-x
13. Nobile CJ, Schneider HA, Nett JE, et al. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr Biol*. 2008;18(14):1017-24. DOI:10.1016/j.cub.2008.06.034
14. Donders G, Bellen G, Janssens D, et al. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):43-8. DOI:10.1007/s10096-016-2768-8
15. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health*. 2018;18(1):94. DOI:10.1186/s12905-018-0607-z
16. Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Натамицин в лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, ассоциированного с кандидозом кишечника. *Медицинский совет*. 2018;(13):10-3 [Malova IO, Kuznetsova YuA. Natamycin in the treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis associated with intestinal candidiasis. *Medicinskiy sovet*. 2018;(13):10-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-109-113
17. Russo R, Superti F, Karadja E, et al. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;4:328-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Хронический цервицит у женщин репродуктивного возраста: вопросы патогенеза и лечения

В.Н. Прилепская, А.А. Одыванова✉, Е.А. Межевитинова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Во всем мире проблеме цервицитов и вульвовагинитов уделяется особое внимание в связи с увеличением частоты их встречаемости среди женщин репродуктивного возраста. В настоящее время доказана значимая роль хронических цервицитов в развитии онкологических и других заболеваний репродуктивной системы, вплоть до рака шейки матки. За последние годы проведен целый ряд крупных исследований, осветивших значительную часть вопросов клиники, патогенеза, эпидемиологии цервицитов. Однако следует подчеркнуть, что многие исследователи безоговорочно признают необходимость дальнейшего изучения как этиологических факторов, так и патогенетических механизмов формирования воспалительной болезни шейки матки для обоснованного лечения пациенток, страдающих этим заболеванием.

Ключевые слова: хронический цервицит, неспецифический хронический цервицит, бактериальный вагиноз

Для цитирования: Прилепская В.Н., Одыванова А.А., Межевитинова Е.А. Хронический цервицит у женщин репродуктивного возраста: вопросы патогенеза и лечения. Гинекология. 2023;25(4):411–415. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202530

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Chronic cervicitis in women of reproductive age: pathogenesis and treatment. A review

Vera N. Prilepskaya, Angelina A. Odyvanova✉, Elena A. Mezhevitinova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The issue of cervicitis and vulvovaginitis is relevant worldwide due to the increasing incidence in women of reproductive age. To date, the significant role of chronic cervicitis in the development of cancer and other diseases of the reproductive system, including cervical cancer, has been proven. In recent years, a number of large studies have been conducted, covering a significant part of the clinical issues, pathogenesis, and epidemiology of cervicitis. However, there is a clear need for further studies of both the etiological factors and the pathogenetic mechanisms of inflammatory cervical disease to support the treatment choice.

Keywords: chronic cervicitis, nonspecific chronic cervicitis, bacterial vaginosis

For citation: Prilepskaya VN, Odyvanova AA, Mezhevitinova EM. Chronic cervicitis in women of reproductive age: pathogenesis and treatment. A review. Gynecology. 2023;25(4):411–415. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202530

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, что связано с высокой частотой их встречаемости, негативным влиянием на репродуктивную функцию и качество жизни пациенток [1–3]. Однако не менее значимы и актуальны исследования, затрагивающие нижние отделы генитального тракта. Воспалительные процессы нижних отделов гениталий являются наиболее частой причиной

обращения женщин к акушеру-гинекологу и составляют 54–76% в структуре гинекологических заболеваний. Среди воспалительных заболеваний нижних отделов органов репродуктивной системы наиболее распространены цервициты – воспалительные заболевания шейки матки (ШМ), вызванные в большинстве случаев условно-патогенной микрофлорой [4, 5]. Воспалительные заболевания ШМ в женской популяции встречаются в 40% случаев и протекают преимущественно в хронической бессимптомной форме [6].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Одыванова Ангелина Александровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lina6345@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2826-9111

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», заслуженный деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

✉ Angelina A. Odyvanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lina6345@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2826-9111

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Причины и патогенез

Распространенность цервицитов зависит от эпидемиологических факторов: *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* составляют менее 50% в структуре причин воспалительного процесса ШМ, а в большинстве случаев его этиология не определена [7]. Причинами цервицита могут быть также аборт, различные инвазивные диагностические и хирургические манипуляции, сопровождающиеся расширением цервикального канала и травматизацией тканей ШМ. Травмированные участки ШМ представляют собой входные ворота для беспрепятственного проникновения инфекции и запуска воспалительного процесса в экзо- и эндоцервиксе [8]. Факторами риска развития хронических неспецифических цервицитов (ХНЦ), описанными в литературе, являются раннее начало половой жизни, наличие нескольких половых партнеров, аборт в анамнезе, курение и прием алкоголя, снижение иммунологической реактивности. По данным ряда зарубежных исследований, основными факторами риска развития цервицита являются старший возраст, незащищенные сексуальные контакты [9].

Выделяют специфические цервициты (вызваны инфекциями, передаваемыми половым путем) и неспецифические (обусловлены условно-патогенной микрофлорой) [8].

Среди возбудителей ХНЦ ведущее значение имеют кишечная палочка, протей, клебсиелла, стрепто- и стафилококки, бактероиды и другие условно-патогенные возбудители, которые нередко выявляются в ассоциации [10]. На долю цервицитов неспецифической этиологии приходится до 90% случаев хронических цервицитов.

После внедрения возбудителя на стадии альтерации происходит десквамация поверхностного эпителия ШМ с обнажением базальной мембраны и повреждением железистых структур. Измененные железы начинают обильно выделять секрет, способствующий разрушению межклеточных взаимодействий и активации клеток иммунной системы – лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, гистиоцитов и фибробластов. В случае хронизации воспалительного процесса ШМ в клетках многослойного плоского эпителия наблюдаются деструктивные изменения ядер и цитоплазмы с содержащимися в них органеллами, а также нарушаются межклеточные взаимодействия со снижением барьерной функции покровного эпителия. Все это способствует более глубокому проникновению инфекционных агентов в ткани ШМ, вследствие чего происходит активация регенеративных процессов при одновременном замедлении процессов апоптоза и клеточной дифференцировки эпителиоцитов [12].

Наиболее часто встречающимися осложнениями цервицита являются эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза, неблагоприятные исходы беременности. Хорошо известна связь между инфекцией половых органов и усилением передачи ВИЧ-инфекции. Существуют и данные о роли воспалительного процесса ШМ как кофактора в патогенезе предраковых процессов и рака ШМ [13].

Основными клиническими проявлениями симптомного ХНЦ являются зуд и жжение, диспареуния, выделения из половых путей. Примерно у 1/3 пациенток с ХНЦ отмечается болевой синдром. Данные о частоте встречаемости бессимптомных и скрытых форм в литературе весьма противоречивы. Согласно им, в группе пациенток с неактивным ХНЦ доля женщин с субъективно бессимптомным течением составляет около 50% [14]. Следует отметить, что на частоту субъективных жалоб пациенток с ХНЦ, вероятно, влияет наличие сопутствующей патологии – вульвовагинита, сальпингоофорита, цистита и др.

В большом количестве исследований показано, что развитие ХНЦ обусловлено снижением системного и местного иммунитета [15]. Под термином «местный иммунитет» понимают комплекс иммунных реакций, обеспечивающих защиту тканей, непосредственно контактирующих с внешней средой. В формировании местного иммунитета влагалища ведущая роль принадлежит мукозоассоциированной лимфоидной ткани. Обеспечение местного иммунного статуса связано как с клеточным (различные субпопуляции лимфоцитов, нейтрофилы и макрофаги), так и с гуморальным звеном иммунитета с участием иммуноглобулинов, простагландинов, компонентов системы комплемента, разнообразных цитокинов [16]. Важнейшую роль в формировании местного иммунитета влагалища и ШМ играет микробиота. В последние годы интенсивно изучается ее роль как в норме, так и при развитии различных заболеваний. Микробиота представляет собой экосистему микроорганизмов (бактерий, вирусов и грибов), которые населяют эпидермис и слизистые оболочки различных органов и систем [17].

Изменения количественного и качественного состава микробиоты встречаются при многих заболеваниях. Компоненты микробиоты не только защищают от патогенов и токсинов, но и обладают множеством других функций, включая крайне активное участие в обеспечении иммунной защиты [18].

В норме в составе влагалищной микробиоты преобладают *Lactobacillus* spp., которым принадлежит решающая роль в снижении водородного показателя (рН) до 3,5–4,0 за счет выработки молочной кислоты, что предотвращает рост патогенной микрофлоры [19].

Существует тесная взаимосвязь между рН влагалищной среды и количественным составом влагалищной микрофлоры. Снижение количества лактобацилл приводит к усиленному росту факультативных и облигатных анаэробов, который сопровождается повышением рН влагалищной среды [20]. В настоящее время общепринятым является термин «бактериальный вагиноз», под которым понимают полимикробный невоспалительный синдром, для которого характерно замещение нормальной микробиоты влагалища различными облигатными и факультативными анаэробными микроорганизмами [21]. Замещение лактобацилл преимущественно анаэробными микроорганизмами (*Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* и *Bacteroides* spp.), характерное для бактериального вагиноза, крайне часто выявляется у пациенток с ХНЦ [22].

Лечение ХНЦ

Цервицит часто сочетается с вагинитом специфической и неспецифической этиологии, эндометритом, сальпингитом и сальпингоофоритом, может осложняться развитием гнойно-септических заболеваний, хронической тазовой боли [23].

К основным целям терапии пациенток с ХНЦ относят [7]:

- 1) купирование воспалительного процесса за счет применения этиотропной терапии;
- 2) устранение факторов, способствующих поддержанию хронического процесса, рецидивированию заболевания;
- 3) восстановление нормального микробиоценоза влагалища при выявлении бактериального вагиноза.

Первым и основным шагом лечения урогенитальных инфекций в гинекологической практике является применение специфической этиотропной терапии (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты) в соот-

ветствии с действующими клиническими рекомендациями. В настоящее время подходы к этиотропной терапии урогенитальных инфекций в гинекологии являются достаточно хорошо разработанными и стандартизированными. Выбор метода антибактериальной терапии зависит от выявленного возбудителя при проведении микробиологической диагностики или исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени [7, 14, 24].

Для лечения инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта используют как системные, так и местные лекарственные препараты. Учитывая, что в большинстве случаев при ХНЦ развитие заболевания обусловлено целым рядом условно-патогенных микроорганизмов, согласно большинству авторов, предпочтение при этиотропной терапии необходимо отдавать комбинированным антибактериальным препаратам. Кроме того, следует учитывать, что конкретный возбудитель инфекционного процесса выявляется при ХНЦ и вагинитах достаточно редко. Полиэтиологичность инфекционного процесса, растущая антибиотикорезистентность делают оправданным применение для лечения комбинированных антибактериальных препаратов и местных антисептиков [14, 24].

Показана высокая эффективность применения комбинированного препарата, содержащего тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 мг), нистатин (100 тыс. Ед) и преднизолон (3 мг), который за счет широкого спектра действия входящих в его состав компонентов обеспечивает стойкий клинический и бактериологический эффекты при неспецифических вагинитах и цервицитах, вызванных разнообразными микроорганизмами, в том числе при микст-инфицировании [24].

В проведенных исследованиях показана высокая эффективность оригинального отечественного препарата для местного применения, содержащего орнидазол (500 мг), неомицина сульфат (65 тыс. Ед), преднизолон (в форме натрия фосфата, 3 мг), эконазол (в форме нитрата, 100 мг), который обладает комбинированным антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и противоаллергическим эффектами. Его применение показано для эмпирической местной терапии при бактериальном вагинозе, бактериальном вагините, вульвовагините, цервицитах неспецифической этиологии [25].

Другим препаратом для местного применения, показавшим свою эффективность при хронических вагинитах и цервицитах, является комбинация хлоргексидина и декспантенола, которая обладает антисептическим, регенерирующим и метаболическим действиями [14].

В настоящее время большое внимание при лечении пациенток с ХНЦ уделяется восстановлению нормального микробиоценоза влагалища. В нашей стране в качестве основы применяется двухэтапный способ лечения бактериального вагиноза. На I этапе проводится эрадикация микроорганизмов, обуславливающих развитие бактериального вагиноза, на II – восстановление количественного состава лактобактерий за счет применения пробиотиков [26]. Согласно рекомендациям Центра контроля заболеваний США (CDC), 2015, 2021, при бактериальном вагинозе достаточным является провести только I этап, включающий назначение системных или локальных антибактериальных препаратов (например, метронидазола или клиндамицина *per os* в течение 7 дней или геля метронидазола *per vaginum* в течение 5 дней). Сходная информация представлена в рекомендациях International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), 2018 [27]. В рекомендациях CDC (2021) отмечается, что отсутствуют данные

клинических исследований, в которых бы проводилось прямое сравнение пероральной и местной антибактериальной терапии при бактериальном вагинозе [22]. Относительно проведения II этапа с назначением пробиотиков в рекомендациях CDC (2015, 2021) заявляется, что осуществленные к настоящему времени исследования не подтверждают эффективность применения данных препаратов для лечения бактериального вагиноза [28]. Согласно рекомендациям IUSTI (2018), эффективность пробиотиков для лечения и профилактики бактериального вагиноза показана в одном из метаанализов [28], однако необходимо провести более качественные исследования, для того чтобы применить их в клинической практике [24].

В отечественных рекомендациях для проведения I этапа лечения бактериального вагиноза предусмотрено назначение местных антисептиков или кислот (хлоргексидин или молочная кислота), в качестве альтернативы – комбинированных препаратов для местного применения, включающих в свой состав антибактериальные вещества и преднизолон (например, орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 МЕ + эконазол 100 мг + преднизолон *per vaginum* 3 мг) [26]. Показана эффективность местных антисептиков и кислот при бактериальном вагинозе [26]. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении хлоргексидина для местного применения, который по данным рандомизированных исследований и метаанализа может рассматриваться в качестве сопоставимой по эффективности альтернативы метронидазолу на I этапе лечения бактериального вагиноза [26].

На II этапе лечения применяют вагинальные препараты пробиотиков, содержащие лактобактерии, эффективность которых показана в ряде рандомизированных клинических исследований [29].

В то же время проведение только этиотропной терапии при ХНЦ не всегда является достаточно эффективным. Установлено, что стандартный курс антибактериальной терапии эффективен только в 57,9% случаев. С учетом современных данных о роли в развитии ХНЦ нарушений микробиоценоза влагалища и снижения местного иммунитета многие авторы рекомендуют добавление к этиотропной терапии адъювантной терапии, включающей, в частности, применение иммуномодуляторов и средств, направленных на коррекцию микробиоценоза влагалища [11, 14]. Среди перспективных, но недостаточно изученных направлений терапии ХНЦ следует отметить локальную цитокинотерапию с применением препарата природных противомикробных пептидов и цитокинов [16]. В то же время важно учитывать, что до настоящего времени отсутствуют общепринятые стандарты выбора иммуномодулятора для лечения ХНЦ.

Заключение

В настоящее время цервициты неспецифической этиологии являются одной из актуальных проблем современной гинекологии в связи с крайне высокой частотой встречаемости, склонностью к хроническому рецидивирующему течению, негативным влиянием на репродуктивное здоровье, риском развития целого ряда осложнений. Убедительно показана роль нарушений влагалищного микробиоценоза и локального иммунного статуса в развитии ХНЦ. Следует отметить, что, несмотря на разнообразие предложенных подходов к терапии ХНЦ, до настоящего времени данная проблема еще крайне далека от своего решения. Не разработана тактика дифференцированного применения иммуномодуляторов в зависимости от цитокинового профиля и молекулярно-генетических особенностей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э., и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(3):12-5 [Buralkina NA, Katkova AS, Arutyunova EE, et al. Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). *Gynecology*. 2018;20(3):12-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.3.12-15
- Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов. *Акушерство и гинекология*. 2012;9(1):83-6 [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Vozmozhnosti kompleksnogo lecheniia khronicheskikh tservitsitov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;9(1):83-6 (in Russian)].
- Савельева И.В., Полянская И.Б., Галаянская Е.Г., и др. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский Совет*. 2018;(13):104-8 [Savelyeva IV, Polyanskaya IB, Galyanskaya EG, et al. Improving outcomes in the treatment of chronic cervicitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):104-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-13-104-108
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012;6:40-5 [Unanyan AL, Kossovich YuM. Khronicheskii tservitsit: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniia. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012;6:40-5 (in Russian)].
- Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium Medicum*. 2014;16(6):51-5 [Rogovskaya SI. Vaginal microbiocenosis and cervical pathology. *Consilium Medicum*. 2014;16(6):51-5 (in Russian)].
- Воспалительные болезни женских половых органов. Клинические рекомендации. М. 2021 [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh polovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Antibiotic Expert Group, Australasian Society of Infectious Diseases. Therapeutic guidelines, antibiotic. Version 13. Melbourne: Australasian Society of Infectious Diseases, 2006.
- Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TRH, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses and the association of orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006;193(3):336-45. DOI:10.1086/499434
- Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский Совет*. 2020;(3):17-23 [Nazarova NM, Nekrasova ME, Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):17-23 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-3-17-23
- Амирян А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., и др. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):22-7 [Amirkhanyan AS, Prilepskaya VN, Bairamova GR, et al. Chronic cervicitis: current opportunities for diagnosis and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):22-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.4.22-27
- Lusk MJ, Konecny P. Cervicitis: a review. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(1):49-55. DOI:10.1097/QCO.0b013e3282f3d988
- Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. *Русский медицинский журнал*. 2011;19(395):46-50 [Serov VN, Dubnitskaya LV, Tyutyunik VL. Pelvic inflammatory diseases: diagnostic criteria and principles of treatment. *Russian Medical Journal*. 2011;19(395):46-50 (in Russian)].
- Jayakumar NKB. Cervicitis: How Often Is It Non-specific! *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):EC11-2. DOI:10.7860/JCDR/2015/11594.5673
- Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии: учебно-методическое пособие. М. 2002 [Podzolkova NM, Sozaeva LG, Osadchev VB. Papillomavirusnaia i gerpeticheskaiia infektsiia v akusherstve i ginekologii: uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow. 2002 (in Russian)].
- Бибнева Т.Н., Оразов М.Р., Костин И.Н. Цервициты – нерешенная проблема гинекологии. *Доктор.Ру*. 2018;6(150):34-9 [Bebneva TN, Orazov MR, Kostin IN. Cervicitis: an Unresolved Gynecological Problem. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):34-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2018-150-6-34-39
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах. *Доктор.Ру*. 2020;19(6):57-62 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Shmatkova AS, Kovaleva TD. Difficulties in Diagnosing and Preventing Recurrence of Chronic Cervicitis and Vaginitis. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62
- Garza J, Gandhi K, Choi S, et al. Cytokine profiles and Lactobacillus species presence in pre-menopausal subjects with genital Mycoplasma genitalium or Ureaplasma urealyticum colonization. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211009181
- Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol*. 2018;83(5):371-9.
- Valenti P, Rosa L, Capobianco D, et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Front Immunol*. 2018;9:376. DOI:10.3389/fimmu.2018.00376
- Alhabardi SM, Edris S, Bahieldin A, Al-Hindi RR. The composition and stability of the vaginal microbiome of healthy women. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(8):2045-51. DOI:10.47391/JPMA.1465
- Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). DOI:10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
- Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Неспецифические цервициты, вагиниты. *Акушерство и гинекология*. 2019;S9:11-2 [Apolikhina IA, Efendieva ZN. Nespetsificheskie tservitsity, vaginity. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;S9:11-2 (in Russian)].
- Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. *Гинекология*. 2019;21(1):69-74 [Dikke GB, Ostromensky VV. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. *Gynecology*. 2019;21(1):69-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.1.190220
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-1272. DOI:10.1177/0956462418785451

25. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924. DOI:10.1093/cid/cir694"10.1093/cid/cir694
26. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: a Systematic Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016;61(3):339-55. DOI:10.1111/jmwh.12472
27. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., и др. Открытое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности вагинальных суппозиториях с молочной кислотой (Фемилекс) и ее сочетания с вагинальными суппозиториями с хлоргексидином (Гексикон) в сравнении с вагинальными таблетками с аскорбиновой кислотой (Вагинорм С) и вагинальными суппозиториями клиндамицина (Далацин) в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:60-7 [Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, et al. Open comparative multicenter study of the efficacy and safety of vaginal suppositories with lactic acid (Femilex) and its combination with vaginal suppositories with chlorhexidine (Hexicon) in comparison with vaginal tablets with ascorbic acid (Vaginorm C) and vaginal suppositories clindamycin (Dalacin) in the treatment of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;7:60-7 (in Russian)].
28. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р., и др. Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза. *Главный врач Юга России*. 2019;2(66):33-40 [Borovikov IO, Kutsenko II, Rubinina ER, et al. Klinicheskii opyt lecheniia smeshannykh form vaginal'nogo disbioza na fone khronicheskogo vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Glavnyi vrach Iuga Rossii*. 2019;2(66):33-40 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32
29. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Новикова Е.П., и др. Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы). *Гинекология*. 2013;15(3):46-51 [Prilepskaya VN, Nazarova NM, Novikova EP, et al. Immunologic and molecular-biological markers associated with chronic cervicitis. *Gynecology*. 2013;15(3):46-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко,
В.А. Рябова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Одной из самых актуальных проблем современности является ожирение, признанное Всемирной организацией здравоохранения пандемией XXI века. Важно помнить, что ожирение является полноценной нозологической единицей, однако многие женщины полагают, что ожирение – лишь проблема красоты и эстетики. Необходимо отметить, что данная нозология влечет за собой ряд грозных последствий: начиная с развития сердечно-сосудистых заболеваний и заканчивая онкологическими. Однако «проблемой в проблеме» является так называемый metabesity – новый термин, отображающий целый ряд заболеваний, в основе патогенеза которых лежит метаболический синдром. Ожирение, метаболический синдром и metabesity – вроде бы разные понятия, однако абсолютная идентичность патогенетической основы характеризует их как последовательные стадии одного глобального процесса. В этой связи освещены ключевые механизмы развития описанных нарушений и рассмотрена концепция клинического менеджмента пациенток данной когорты.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, metabesity

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Долгов Е.Д., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции. Гинекология. 2023;25(4):416–423. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Metabesity: pathogenetic bases and predictive capabilities. A review

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina, Evgeny D. Dolgov, Irina A. Mullina, Yulia S. Artemenko,
Valentina A. Ryabova

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

Abstract

One of the most pressing problems of our time is obesity, recognized by the WHO as a pandemic of the XXI century. It is important to remember that obesity is a full-fledged nosological entity, but many women think that obesity is just a problem of beauty and aesthetics. It is important to note that this nosology has a number of serious consequences, starting with the development of cardiovascular disease and ending with cancer. However, the “problem in the problem” is the so-called “metabesity” – a new term that reflects a number of diseases, the pathogenesis of which is based on the metabolic syndrome. Obesity, metabolic syndrome and metabesity seem to be different concepts, but the absolute identity of the pathogenetic basis characterizes them as successive stages of one global process. In this regard, it is necessary to highlight the key mechanisms of the development of the described disorders and to consider the concept of clinical management of patients in this cohort.

Keywords: obesity, arterial hypertension, insulin resistance, metabesity, peptide therapy

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Dolgov ED, Mullina IA, Artemenko YuS, Ryabova VA. Metabesity: pathogenetic bases and predictive capabilities. A review. Gynecology. 2023;25(4):416–423. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202520

Информация об авторах / Information about the authors

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

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

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Рябова Валентина Андреевна – ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4292-6728

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

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

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yulia S. Artemenko – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-2116-1420

Valentina A. Ryabova – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4292-6728

Клиническое понимание *metabesity* – очередная недосказанность медицины?

Страницы журналов пестрят громкими заголовками, рекламные баннеры обещают достичь невообразимого эффекта за весьма короткое время, а полки современных продуктовых магазинов буквально скрипят от количества продуктов категории *healthy food*. В последнее десятилетие мы наблюдаем, как проводится беспрецедентная рекламно-просветительская кампания по борьбе с ожирением. Однако противостоящей силой столь позитивной современной тенденции выступают не менее весомые социально-экономические факторы: сидячая работа, малоподвижный образ жизни, отсутствие здорового сна и низкое качество питания. Кто же победит в этой схватке идеологий, расположенных по разным сторонам экватора? Увы, но пока этот бой остается неравным, и перевес отнюдь не в сторону здоровья.

Несмотря на все усилия институтов государственной власти, крупных компаний и отдельных лиц, «продвигающих» здоровый образ жизни, распространенность ожирения в мире не имеет даже малейшей тенденции к снижению. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем докладе о проблеме ожирения в Европейском регионе признала заболевание настоящей эпидемией. По данным ВОЗ (2022 г.), избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 60% взрослых людей и каждого 3-го ребенка (29% мальчиков и 27% девочек). При этом ожирение ежегодно становится причиной смерти более 1,2 млн человек, что составляет 13% в структуре причин смертности в регионе [1]. Не менее ужасают и общемировые показатели. Так, по данным ВОЗ (2016 г.), более 1,9 млрд взрослых людей (24% общего населения Земли) имеют избыточную массу тела, при этом у 650 млн из них отмечается ожирение. Также необходимо отметить, что в период с 1975 по 2016 г. число людей с верифицированным ожирением выросло более чем в 2 раза [2]. Вследствие столь неблагоприятной эпидемиологической обстановки вопрос актуальности разработки терапевтических подходов и гайдлайнов по менеджменту пациенток с ожирением стоит как никогда остро.

Важно, что для многих людей ожирение кажется лишь проблемой эстетики и красоты, они не учитывают целый массив негативных и местами губительных нозологических «прицепов», наиболее известными из которых являются онкологические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. В этой связи как никогда актуальна просветительская работа среди населения, при проведении которой необходимо продемонстрировать столь «экстремальные» последствия, имеющие власть остановить пациентку на пути к достижению активного и здорового долголетия.

Не менее существенной остается и проблема распространенности метаболического синдрома (МС): от 20 до 40% по всему миру. Более того, согласно исследованию INTERHEART, МС отмечается у каждого 4-го жителя планеты, что также демонстрирует чрезвычайную актуальность рассмотрения данного вопроса на самом высшем и общемировом уровне [3]. Вместе с тем сегодня современный клиницист сталкивается с «проблемой в проблеме», описанной эндокринологом Александром Флемингом как *metabesity*, которая определяется как совокупность заболеваний, в основе развития которых лежит МС (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия – АГ, инсулинорезистентность). Осознание важности столь актуальной проблемы, как *metabesity*, пришло еще в 1960 г., когда ученый Е. Samus выделил так называемый метаболический трисиндром (сахарный диабет – СД, гипертриглицеридемия, подагра), ко-

торый и послужил началом для изучения «синдрома X» [3]. Столь длительный путь выявления основ пандемии XXI в. привел к разработке в 2009 г. диагностических критериев МС, принятых и одобренных целым рядом международных ассоциаций, на которые по сей день мы обязаны опираться и речь о которых пойдет ниже.

Исходя из сказанного, мы отмечаем исключительную актуальность такой проблемы современности, как *metabesity*, ввиду не только поразительной распространенности, но и целого «багажа» негативных для здоровья пациентки последствий. В этой связи важно отметить единую для всех клиницистов истину: «Пациенткой с МС занимается тот врач, который его выявил!» И здесь наблюдается та самая ситуация, когда незнание закона не освобождает от ответственности, ведь проблема *metabesity* входит в сферу интересов клиницистов всех возможных специальностей, а эндокринолога, в свою очередь, рядом может и не быть. И в этой связи мы освещаем данную проблему в свете инноваций и раскрываем как патогенетические основы *metabesity*, так и концепцию клинического менеджмента пациенток данной когорты.

МС – от патогенетических основ к потенциальным рискам

Эволюция понимания *metabesity* шла от его рассмотрения как конкретного клинического синдрома, не имеющего между своими звеньями общности патогенетических основ. Однако в настоящее время совершенно очевидно, что жировая ткань в организме играет роль не только энергетического аккумулятора, но и полноценного эндокринного органа. Доказано, что адипоциты способны секретировать целый ряд биологически активных веществ или адипокинов: лептин, адипонектин, фактор роста фибробластов, ретинол-связывающий белок, дипептидилпептидазу и др. [4]. Наиболее важным с эндокринной точки зрения адипокином является лептин, выполняющий целый ряд метаболически важных функций: подавление аппетита, передачу информации гипоталамусу о количестве кумулированной энергии, регуляцию расхода энергии, а также регуляцию углеводного обмена [5]. Важно отметить, что жировая ткань также играет чрезвычайно важную роль в становлении и поддержании функционирования женской репродуктивной системы. Так, по данным исследования N. Hetemäki и соавт. (2021 г.) установлено, что адипоциты висцеральной и подкожной жировой клетчатки содержат в 5–10 раз больше эстрогена, чем сыворотка крови ($p < 0,001$). При этом концентрация эстрадиола в висцеральном жире оказалась выше в 1,2 раза в отличие от сывороточных показателей и его концентрации в подкожной жировой клетчатке ($p < 0,005$ и $p = 0,002$ соответственно). Полученные результаты подтвердились в ходе анализа на экспрессию м-РНК ароматазы, которая в висцеральной клетчатке оказалась значимо выше ($p = 0,003$). Также важно отметить, что по результатам исследования установлена корреляция между окружностью талии (ОТ) и повышенной продукцией эстрадиола ($p = 0,039$) [6]. Внегонадный синтез эстрогенов важен на всех этапах становления женской репродуктивной системы. Важно отметить, что «запуск» менархе осуществляется при достижении массовой доли жировой ткани 22% за счет достижения оптимального уровня эстрогенов, способного простимулировать рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы и дать начало менструальному циклу, а также за счет прямого воздействия лептина на KND-нейроны, продуцирующие kisspeptin, необходимый для выработки гонадолиберина [7]. В свою очередь в постменопаузе адипоцит-продуцируемые эстрогены также чрезвычайно важны, и, несмотря на

Рис. 1. «Порочный круг» инсулинорезистентности.**Fig. 1. Vicious circle of insulin resistance.**

то, что в периоде «репродуктивной осени» концентрация эстрогенов, как правило, недостаточна для обеспечения физиологических потребностей организма, жировая ткань позволяет сгладить столь резкий переход в гипоестрогению и обеспечивает организм минимально необходимым количеством гормонов.

Исходя из сказанного, важно отметить, что жировая ткань является неотъемлемой частью эндокринной системы женского организма, участвуя во многих процессах регуляции обмена веществ и функционирования репродуктивной системы. Однако при наличии избыточного объема жировой ткани происходит существенное изменение функционального фенотипа адипоцитов, что приводит к развитию ряда нарушений, как раз и составляющих такое явление, как МС.

Наиболее «опасным» типом жировой клетчатки ввиду высокой адипокин-продуцирующей функции является именно висцеральная. Кроме описанных биологически активных веществ адипоциты способны секретировать ряд провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкин – ИЛ-6) и биологически активных пептидов (ангиотензиноген, резистин, ингибитор активатора плазминогена). Соответственно, повышение объема жировой клетчатки (особенно висцеральной) приводит к повышенному выбросу отмеченных медиаторов. Возникающие на фоне ожирения воспалительные, провоспалительные изменения приводят к развитию ряда заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, а также нейродегенеративных. Доказано, что хроническая воспалительная среда в организме способствует повреждению центральной нервной системы из-за массовой гибели нейронов и сниженной синаптической пластичности нервной ткани [8]. Кроме того, ухудшение течения МС экспоненциально повышает риск реализации нейродегенеративных заболеваний [9].

Необходимо отметить, что у пациенток при ожирении происходит своеобразная морфофункциональная трансформация клеточного пула жировой ткани, когда адипоцит приобретает функции, свойственные макрофагам. Конеч-

ной точкой подобных изменений, безусловно, является уже упомянутый хронический воспалительный процесс, приводящий к указанным последствиям [10]. Кроме того, важно отметить, что помимо функционального изменения самих адипоцитов происходит и структурное ремоделирование жировой ткани, при котором в нее проникает большое количество макрофагов с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов. Происходит смещение в сторону М1-типа макрофагов (классически активированных), а количество М2-типа (альтернативно активированных) макрофагов неизбежно уменьшается [11].

Однако по сей день дискуссионным остается ключевой вопрос: ожирение является следствием или причиной инсулинорезистентности? Хорошо известно, что СД 2-го типа ассоциирован с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов (С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена), но вместе с тем долгое время «пальма первенства» не достается ни одному из участников этого порочного круга. И в этой связи важно отметить результаты отнюдь не нового, но крайне показательного исследования R. Feinstein и соавт., в ходе которого авторы выявили ключевую роль ФНО- α в развитии инсулинорезистентности. Так, в эксперименте на животных моделях данный цитокин приводил к нарушению процессов фосфорилирования рецептора инсулина и субстрата рецептора инсулина, что и провоцировало развитие инсулинорезистентности [12]. Вместе с тем контраргументом является утверждение о том, что хронический воспалительный процесс есть адаптивная реакция вследствие инсулинорезистентности. Так, Y. Lee и соавт. выявлено, что у животных с ослабленным иммунным ответом развивалась инсулинорезистентность, аналогичная таковой у животных с чрезмерным потреблением жиров. Полученные результаты демонстрируют, что нарушение выработки воспалительных медиаторов адипоцитами может привести к накоплению липидов и последующему развитию инсулинорезистентности, что говорит в пользу мнения о том, что адипоцит-инициированный воспалительный ответ является всего лишь компенсаторным и адаптивным процессом [13]. Также исследователями высказываются предположения о том, что сниженная иммуногенность адипоцитов висцеральной клетчатки приводит к проникновению в кровотоки микробных антигенов кишечного происхождения, также способствующих реализации воспалительного ответа, однако и эта точка зрения на сегодняшний день не получила широкого признания и остается на «полке загадок и предположений» [11].

Однако имеется и ряд хорошо изученных стигм *metabesity*. В этой связи важно отметить, что классические предикторы нарушений углеводного обмена, такие как переедание и малоподвижный образ жизни, способствуют снижению рецепторной чувствительности клеток к инсулину, что компенсаторно приводит к усилению липолиза и повышению содержания свободных жирных кислот (ЖК). Все это в дальнейшем приводит к подавлению активности β -клеток поджелудочной железы, индукции глюконео- и липогенеза и развитию декомпенсированной гиперинсулинемии. Кроме того, свободные ЖК в мышцах активируют протеинкиназные сигнальные пути (PI3K), связанные с рецептором инсулина, что нарушает процесс захвата глюкозы мышечной тканью, являющейся ее основным «утилизатором» [14]. В результате все описанные процессы приводят к поддержанию стабильно высокой концентрации глюкозы в плазме и замыкают порочный круг инсулинорезистентности (рис. 1).

МС и сердечно-сосудистые заболевания – «дружба», проверенная временем

Хорошо известны патогенетические стигмы развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МС. Как упомянуто, жировая ткань активно продуцирует лептин, концентрация которого прямо пропорциональна объему жировой ткани. Однако, как и в случае любого другого биологически активного медиатора, избыточная продукция лептина неизбежно приводит к развитию ауторезистентности и опосредованной инсулинорезистентности, следствием которой становится выброс провоспалительных цитокинов. Более того, выявлено, что лептин является структурным и, как следствие, функциональным гомологом ИЛ-6 и С-реактивного белка, что позволяет ему самостоятельно проявлять цитокин-опосредованные провоспалительные свойства. Эффекты данных цитокинов проявляются повреждением целостности эндотелия сосудистой стенки и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, синтезируемые адипоцитами медиаторы способны приводить к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитию АГ, входящей в «большую тройку» (гипертония, СД, ожирение) МС (рис. 2) [14].

Онкологические заболевания в контексте *metabesity*

По сей день весьма интересными остаются взаимоотношения между избыточной массой тела и реализацией процессов гиперпролиферации, ведь уже долгое время интернациональные статистические и демографические программы пестрят выявленными корреляционными связями между данными аспектами *metabesity*. По данным ряда исследований, выявлены корреляционные взаимоотношения между наличием ожирения и реализацией злокачественных гиперпролиферативных заболеваний (аденокарцинома эндометрия, рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, менингиома, множественная миелома, рак желчного пузыря и щитовидной железы) [15, 16]. Однако с точки зрения репродуктивной медицины наиболее ясна и значима взаимосвязь между ожирением и развитием рака эндометрия (РЭ). И здесь важно отметить, что распространенность данной нозологии прямо пропорциональна распространенности ожирения. Совсем недавно произошла настоящая «революция», которую, увы, заметили не все. Так, РЭ сместил с «почетного» 2-го места в структуре новообразований органов репродуктивной системы рак шейки матки, теперь занявший 3-ю позицию. И данные изменения произошли не потому что распространенность рака шейки матки стала меньше: это произошло из-за беспрецедентного повышения распространенности РЭ, которая на настоящий момент в мире составляет 8,7 случая на 100 тыс. женщин. Однако частные региональные показатели распространенности РЭ остаются куда более печальными. Так, в Европе данный показатель превышает общемировой практически в 2 раза (16,6 случая на 100 тыс. женщин), в США – в 2,5 раза (21,4 случая на 100 тыс. женщин), и в Российской Федерации ситуация отнюдь не улучшается: распространенность РЭ превышает общемировой показатель в 2,3 раза (19,7 случая на 100 тыс. женщин) [17]. Исходя из сказанного, сомнений в наличии тесной взаимосвязи между ожирением и реализацией гиперпролиферативных заболеваний не остается. Необходимо отметить связующие звенья данных нозологических единиц.

Как уже сказано, в основе патогенеза *metabesity* лежит повышение концентрации лептина как основного адипокина, что способствует повышению продукции одного из главных провоспалительных цитокинов – ФНО- α , активирующего сигнальные пути NF κ B и JAK/STAT и, как следствие, реали-

Рис. 2. Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний в контексте *metabesity*.

Fig. 2. Pathogenesis of cardiovascular diseases in the context of *metabesity*.

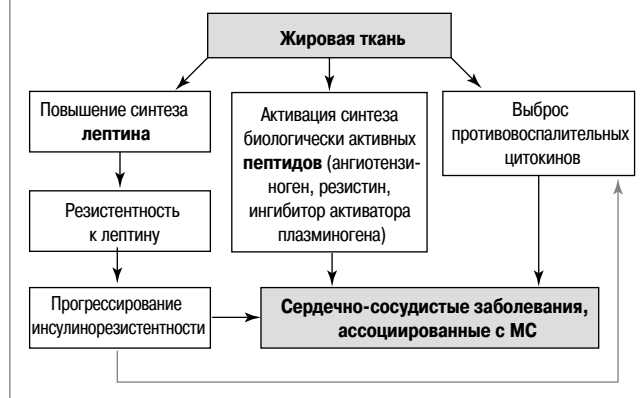
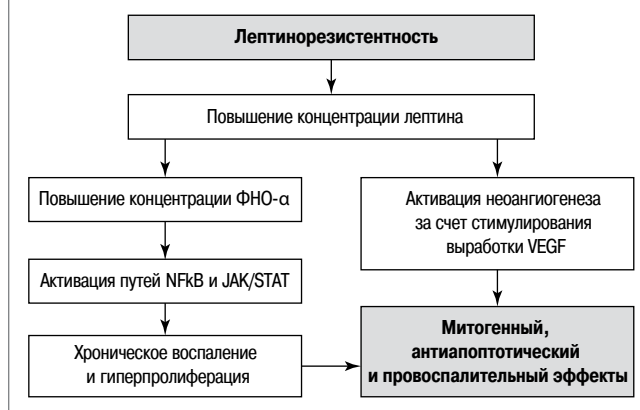


Рис. 3. Патогенез онкологических заболеваний, ассоциированных с МС.

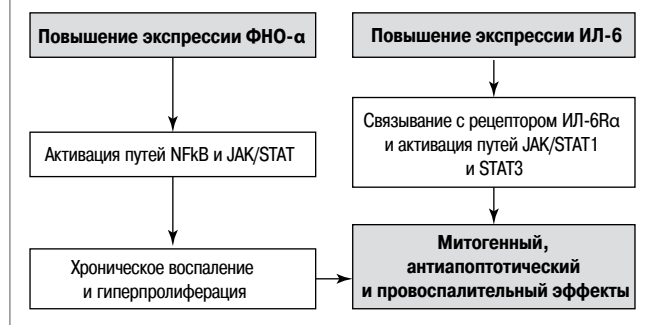
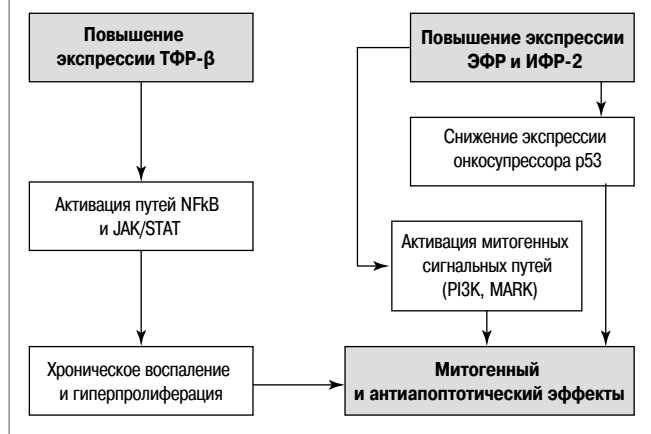
Fig. 3. Pathogenesis of malignancies associated with metabolic syndrome.



зующего митогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты, необходимые для развития онкогенной гиперпролиферации. Более того, выявлено проангиогенное свойство лептина за счет стимулирования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимого для прогрессирования опухолевого очага (рис. 3) [18].

Не менее важным в патогенезе гиперпролиферативных заболеваний является взаимодействие ИЛ-6 с собственными рецепторами, активирующими аналогичные сигнальные пути JAK/STAT1 и STAT3. Кроме того, как уже отмечено, лептин, являясь структурным аналогом ИЛ-6, способен самостоятельно активировать схожие внутриклеточные системы, также реализуя митогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты (рис. 4) [18].

Особая роль в реализации гиперпролиферативных процессов отводится различным факторам роста. Так, выявлено, что при ожирении отмечается повышение экспрессии трансформирующего (ТФР- β), эпидермального (ЭФР) и инсулиноподобного (ИФР-2) факторов роста. Установлено, что ТФР- β реализует сигнальные пути, аналогичные таковым у ФНО- α . Активация экспрессии ЭФР и ИФР-2 в свою очередь приводит к снижению синтеза онкосупрессорного белка p53 и активации внутриклеточных протеинкиназных систем (PI3K, MAPK), реализующих митогенный и антиапоптотический эффекты (рис. 5) [18].

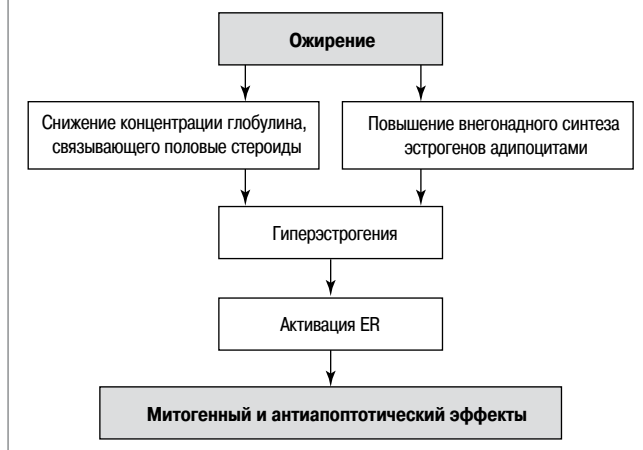
Рис. 4. Цитокин-опосредованный путь патогенеза онкологических заболеваний.**Fig. 4. Cytokine-mediated pathway of cancer pathogenesis.****Рис. 5. Роль адипоцит-опосредованной секреции факторов роста в развитии онкологических заболеваний.****Fig. 5. The role of adipocyte-mediated secretion of growth factors in carcinogenesis.**

Также необходимо отметить один из главных механизмов канцерогенеза, ассоциированный с ожирением. Как мы отметили, жировая ткань является значимой составляющей репродуктивной системы за счет способности синтезировать эстрогены. Соответственно, повышение объема жировой ткани приводит к гиперпродукции эстрогенов. Кроме того, ожирение способствует угнетению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, что также приводит к повышению концентрации эстрогенов, активирующих рецепторы эстрогена (ER) и, как следствие, внутриклеточные протеинкиназные системы (PI3K, MAPK), реализующие митогенный и антиапоптотический эффекты (рис. 6) [18].

Резюмируя все сказанное, необходимо подчеркнуть, что ожирение и МС – понятия разные. Однако само по себе ожирение является своеобразным «патогенетическим детонатором» всех нозологий в контексте metabesity. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – неотъемлемая часть данного патогенетического континуума, обуславливающая необходимость тщательного выявления пациенток данной когорты и осуществления правильного клинического менеджмента.

Верификация МС – основа эффективного клинического менеджмента

Важно отметить, что на этапе клинического менеджмента клиницисту следует стратифицировать пациентку в зависимости от типа ожирения (периферическое или висце-

Рис. 6. Эстроген-опосредованные механизмы гиперпролиферации.**Fig. 6. Estrogen-mediated hyperproliferation mechanisms.**

ральное), поскольку наиболее достоверным предиктором развития metabesity будет являться избыток именно висцеральной клетчатки, поскольку для нее более характерна цитокин-секреторная функция. Но вместе с тем не менее важной является оценка липидного и углеводного профиля пациентки. И в этой связи необходимо отметить ключевые методы верификации ожирения в рамках менеджмента metabesity, отмеченные в первом и единственном гайдлайне по ведению пациенток данной когорты:

- Рекомендуется проведение скрининга на дислипидемию (общий холестерин – ХС, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, триглицериды – ТГ, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП) 1 раз в 5 лет пациенткам в возрасте 20–45 лет и 1 раз в год – пациенткам старшего возраста (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в качестве инструмента первичного скрининга у пациенток с высоким риском развития СД – возраст >40 лет, ожирение, семейный анамнез, низкий уровень ЛПВП, гипертония и др. (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Уровень HbA_{1c} >6,5% требует дальнейшего подтверждения нарушения гликемии – уровень гликемии натощак/пероральный тест с 75 г глюкозы (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- С целью комплексной оценки МС необходимо определение уровня гликемии и HbA_{1c}, измерение артериального давления – АД (ОТ>80 см соответствует абдоминальному ожирению), а также определение липидного профиля – ЛПВП, ЛПНП, ТГ и общего ХС (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования с целью верификации хронических заболеваний печени или неалкогольной жировой болезни печени (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

Однако кроме описанных методов оценки углеводного обмена возможно использование формул HOMA-IR и CARO для расчета индекса инсулинорезистентности. Значения HOMA-IR>2,7 и CARO<0,33 свидетельствуют о наличии нарушений углеводного обмена, в том числе и латентных [20, 21].

Также необходимо отметить, что в последние годы все чаще высказывается мнение о неинформативности классической оценки индекса массы тела (ИМТ), поскольку она

не учитывает расовой принадлежности, пола, типа телосложения и мышечной массы. По современным оценкам, ИМТ может использоваться лишь в качестве первичного скрининга из-за исключительной простоты его использования. Согласно новым рекомендациям National Institute for Health and Care Excellence (NICE) показатель ИМТ следует дополнить измерением ОТ и расчетом отношения ОТ к росту. Однако и здесь допускается ряд погрешностей, поскольку показатель ОТ также может отличаться в зависимости от расы, пола и типа телосложения. В этой связи в рамках *metabesity* наиболее актуальным будет использование методов непрямой визуализации для оценки объема висцеральной клетчатки (компьютерная/магнитно-резонансная томография) [22]. Вследствие низкой информативности расчетных показателей с недавнего времени в клиническую практику вошел метод биоимпедансометрии, позволяющий оценить процентное содержание жировой ткани в организме путем прохождения электрического импульса через ткани. В настоящее время данная методика является крайне актуальной, поскольку нередко у пациенток отмечается так называемое скрытое ожирение, когда увеличен объем не подкожной, а перивисцеральной клетчатки, обладающей более выраженной секреторной функцией и повышающей кардиометаболические и онкологические риски [23].

После проведения детального чек-апа пациенток с ожирением необходимо обобщить все полученные результаты с целью верификации МС. В этой связи важно отметить диагностические критерии МС, принятые в 2009 г.:

- увеличение окружности талии: ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин;
- повышенный уровень ТГ: $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;
- пониженный уровень ХС ЛПВП: $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин или специфическое лечение данного нарушения;
- повышенный уровень АД: систолического АД ≥ 130 мм рт. ст., диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- повышенная гликемия натощак: $\geq 5,6$ ммоль/л или медикаментозная терапия данного нарушения.

Для окончательного подтверждения наличия МС необходимо не менее 3 критериев из 5 перечисленных [24, 25].

Лечение МС – прерываем порочный круг *metabesity*

После успешной верификации МС или изолированного ожирения без нарушения лабораторных показателей необходимо начать активную тактику коррекции имеющихся нарушений. Согласно международным рекомендациям по лечению метаболических нарушений (в том числе СД) и ожирения первичным и основным звеном менеджмента таких пациенток является коррекция образа жизни:

- Рекомендуется **назначение низкокалорийной низкожировой, низкоуглеводной и высокобелковой диеты** с дефицитом от 500 до 750 килокалорий в день для снижения массы тела в первые 3 мес с последующим постепенным повышением калорийности рациона (**уровень убедительности рекомендаций А**).
- Рекомендуется увеличение потребления фруктов, овощей, цельных злаков и молочных продуктов с низким содержанием жира; снижение потребления красного мяса; увеличение потребления клетчатки до 25–30 г/сут у пациенток с верифицированным СД (**уровень убедительности рекомендаций А**).

Кроме того, согласно международному гайдлайну по ведению пациенток с *metabesity* в ходе пищевого консульти-

Таблица 1. Характеристика основных групп препаратов для лечения ожирения

Table 1. Characteristics of the main groups of medications for the treatment of obesity

Препарат	Механизм действия	Общая потеря массы тела, %	Побочные эффекты
Орлистат	Ингибитор липазы	5–10	Диарея, газовая и каловая инконтиненция
Лираглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	7–9	Диарея, тошнота, панкреатит
Семаглутид	Агонист рецепторов ГПП-1	12–15	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе
Фентермин/топирамат	Симпатомиметик/повышение активности ГАМК	5–11	Головная боль, парестезии, сухость во рту
Бупропион/налтрексон	Селективный ингибитор захвата дофамина и норадреналина/антагонист опиоидных рецепторов	6–9	Головная боль, бессонница, констипация, тремор

Примечание. ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

рования необходимо придерживаться концепции *step by step*, когда соблюдается строгая последовательность действий для осуществления наилучшего контроля за пищевым поведением пациентки [19].

Шаг 1 – знакомство пациентки с программой коррекции массы тела и оценка пищевого поведения.

Шаг 2 – анализ пищевого рациона (пищевой дневник в течение 24 ч).

Шаг 3 – определение целевой калорийности и пищевых предпочтений.

Шаг 4 – помощь по ведению дневника питания.

Шаг 5 – определение целевой массы тела на основе показателей базового обмена веществ и степени ожирения.

Шаг 6 – определение ежедневного рациона питания.

Шаг 7 – определение целевого уровня физической нагрузки для более эффективного похудения.

Шаг 8 – поощрение клиницистом здорового пищевого поведения.

Шаг 9 – изменение методов приготовления пищи и замена красного жирного мяса на более постное и высокобелковые растительные продукты.

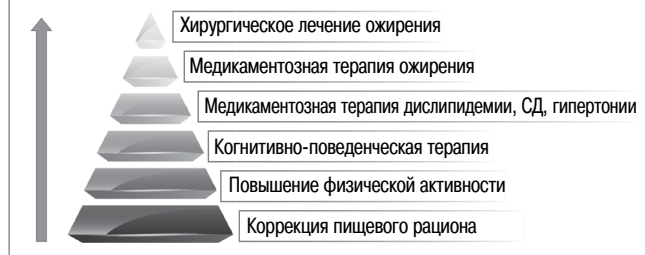
Шаг 10 – последующее наблюдение с проверкой дневника питания, оценка ИМТ.

Не меньшее значение уделяется и физической активности. Так, всем пациенткам рекомендуется выполнение физических упражнений умеренной интенсивности в течение 150 мин в неделю или высокой интенсивности в течение 75 мин в неделю. Предпочтительным является сочетание аэробных нагрузок (150 мин в неделю) и силовых (анаэробных) нагрузок (2 раза в неделю) с целью предикции *metabesity* (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

Кроме того, у больных с нарушениями пищевого поведения рекомендуется проведение когнитивно-поведенческой терапии с целью снижения пищевой зависимости (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

У пациенток с верифицированными сердечно-сосудистыми нарушениями и отклонениями в лабораторных показателях рекомендуется назначение антигипертензивной и гиполипидемической фармакотерапии (консультация с кардиологом) в случае выявления нарушений соответствующего профиля. Рекомендуется назначение гипогликеми-

Рис. 7. Концепция лечения metabesity «АЙСБЕРГ».
Fig. 7. The "ICEBERG" concept of metabesity treatment.



ческой фармакотерапии (консультация эндокринолога) в случае выявления нарушений гликемии. Приоритетные препараты: метформин, ингибиторы SGLT-2, пиоглитазон (**уровень убедительности рекомендаций А**) [19].

В последнее время приоритетом является разработка лекарственных препаратов для эффективного снижения массы тела. На настоящий момент в фармакологическом арсенале клинициста имеется три основных препарата: орлистат, лираглутид, семаглутид. Важно отметить, что назначение медикаментозной терапии ожирения рекомендуется у пациенток с ИМТ выше 27 кг/м² и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или всем лицам с ИМТ > 30 кг/м² (**уровень убедительности рекомендаций А**); табл. 1 [19].

Для пациентов с неврологическими заболеваниями предпочтение следует отдавать орлистату (120 мг) ввиду высокого профиля безопасности (**уровень убедительности рекомендаций А**).

Наиболее современными и эффективными препаратами для снижения массы тела являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид и семаглутид. Согласно результатам клинических исследований лираглутида у 14,4% пациентов отмечалось снижение массы тела не менее чем на 15% против 3,5% пациентов в группе плацебо. При этом снижение массы тела у лиц с избыточной массой тела и ожирением, принимающих лираглутид, продолжалось в течение 3 лет [26].

Однако важно отметить, что семаглутид обладает большей результативностью в отношении снижения массы тела. В отношении данного препарата проводилось несколько клинических исследований, наиболее значимые результаты которых оказались следующими:

- в ходе использования препарата у каждого 2-го исследуемого отмечалось снижение массы тела на 20% и более в сравнении с группой плацебо (2%);
- выявлено, что прекращение использования препарата приводит к возврату массы тела de novo;
- отмечалось снижение массы в течение 2 лет и более у лиц, принимающих семаглутид [27–29].

В ходе менеджмента пациенток с верифицированным metabesity в качестве крайней меры лечения ожирения можно использовать хирургические подходы: эмболизация левой желудочной артерии, введение внутривенного баллона, бариатрическая операция. Однако данный этап лечения ограничен строгими показаниями. Показания к хирургическому вмешательству (**уровень убедительности рекомендаций А**):

- 1) взрослые пациенты с ИМТ 30 кг/м² и выше и безуспешными консервативными мероприятиями;
- 2) наличие сопутствующих состояний: СД, АГ, гиперлипидемия, обструктивное апноэ сна, астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, артрит, венозный стаз [19].

Исходя из всего сказанного, мы представляем авторскую концепцию менеджмента пациенток с metabesity «АЙСБЕРГ», обобщающую все имеющиеся в арсенале клинициста подходы (рис. 7).

Скромные выводы о проблеме мирового масштаба

Таким образом, нам удалось осветить такую проблему мирового масштаба, как metabesity. Безусловно, ожирение, МС и metabesity – это понятия обособленные, но они имеют под собой единую патогенетическую основу, характеризующую их как следующие друг за другом последовательные стадии. Понимание единого патогенетического массива данных поистине грозных метаболических нарушений обуславливает общность диагностических и терапевтических подходов, ведь заметив одно звено, можно с легкостью упустить другое. Клиницист не должен следовать современным крайностям эстетической толерантности, боясь выставить диагноз «ожирение», чтобы не обидеть пациентку. Ожирение – это полноценная нозологическая единица, экспоненциально повышающая риски сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Именно эти истины мы и обязаны постараться донести до пациенток во время консультации.

Однако когда время уже частично упущено, мы говорим о таком понятии, как metabesity, которое в понимании современного клинициста является отнюдь не ограниченным определенными рамками синдромом. Metabesity – это необъятная нозологическая концепция, объединяющая интересы специалистов различного профиля; это целая философия, осознав и приняв которую, мы можем с высокой степенью эффективности предотвращать развитие сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических заболеваний у наших пациенток. Исходя из столь обширных и грозных клинических последствий, важно отметить, что metabesity напоминает огромный ледовый айсберг, в основе которого лежит МС. А наша задача – вовремя распознать стигмы метаболических нарушений и купировать их уже на этапе зарождения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Публикация выполнена в рамках проекта №030145-0-000 «Разработка методики прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений при ожирении у женщин репродуктивного возраста», выполняемого на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Funding source. The publication was carried out within the framework of project No. 030145-0-000 "Development of a

methodology for prediction and prevention of abnormal uterine bleeding in obesity in women of reproductive age", carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology at the Medical Institute of the People's Friendship University of Russia (RUDN University).

Литература/References

- World health organization, 2022.
- WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 15.03.2023.
- Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб. 2017 [Uspenskii YuP, Petrenko YuV, Gulunov ZKh, et al. Metabolicheskii sindrom. Uchebnoie posobiye. Saint Petersburg. 2017 (in Russian)].
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(7):461-70.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*. 2004;50(9):1511-25.
- Hetemäki N, Mikkola TS, Tikkanen MJ, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021;209:105849.
- Радзинский В., Хамошина М., Раевская О., и др. Очерки по эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. М. 2020 [Radzinskii V, Khamoshina M, Rayevskaya O, et al. Oчерки po endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii. Moscow. 2020 (in Russian)].
- Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sciences*. 2017;182:22-8.
- Fan YC, Chou CC, You SL, et al. Impact of worsened metabolic syndrome on the risk of dementia: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e004749. DOI:10.1161/JAHA.116.004749
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000.
- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, et al. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26055-8.
- Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2011;60(10):2474-83.
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786.
- Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-35.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):11-5 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Metabesity in women: long-term health effects. *Doctor.Ru*. 2023;22(1):11-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15
- Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 15.03.2023.
- Taherigorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochemistry and Function*. 2016;34(8):533-45.
- Raza SA, Mirza AMB, Hafizullah M, et al. Metabesity guideline: a pakistan perspective. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(5):S17-33.
- Мироненко А.Ю., Шаргакшанова И.З., Крохмаль Е.В., и др. Индекс инсулинорезистентности в диагностике гестационного сахарного диабета. *Медицина завтрашнего дня*. 2017:159-60 [Mironenko AIu, Shargakshanova IZ, Krokhmal' EV, et al. Indeks insulinorezistentnosti v diagnostike gestatsionnogo sakharnogo diabeta. *Meditina zavtrashnego dnia*. 2017:159-60 (in Russian)].
- Мадьянов И.В. Косвенные способы оценки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме. *РМЖ*. 2021;2:10-2 [Madyanov IV. Indirect methods for assessing insulin resistance in metabolic syndrome. *RMJ*. 2021;2:10-2 (in Russian)].
- National Institute for Health and Care Excellence: «Obesity: identification, assessment and management». 2022.
- Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5238-48.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-3.
- Шпилевская Ю.Р., Штонда М.В. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2021;5(320) [Shpilevskaya IuR, Shtonda MV. Metabolicheskii sindrom: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. *Meditinskiye novosti*. 2021;5(320) (in Russian)].
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;8:1399-409. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
- Wilding JPH. STEP 1+2: signifikante Gewichtsreduktion unter Semaglutid vs. Placebo. *J Med*. 2021;384:989-1002.
- Krome S. STEP 4: langfristig abnehmen mit Semaglutid. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2021;16(04):256.
- Garvey T, Batterham R, Bhatta M, et al. Wirkung von Semaglutid 2, 4 mg vs. Placebo über 2 Jahre bei Erwachsenen mit Adipositas (STEP 5)(#7). *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2022;16(03):V-06.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Пиовар при беременности. Клинический случай

М.В. Андреева^{✉1}, Е.П. Шевцова¹, В.И. Гаценко², В.В. Двужилов³

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград, Россия;

³ГУЗ «Клинический родильный дом №2», Волгоград, Россия

Аннотация

Вопрос о послеродовых воспалительных заболеваниях матки и придатков остается актуальным для современного акушерства. Это обусловлено их высокой частотой (5–26%) в структуре заболеваемости и смертности среди родильниц. Представлен редкий клинический случай гнойного оофорита, возникшего у женщины в конце беременности и выявленного на 22-е сутки после родов, что было обусловлено трудностями диагностики, показана тактика ведения в данной клинической ситуации.

Ключевые слова: пиовар, беременность, диагностика, тактика ведения

Для цитирования: Андреева М.В., Шевцова Е.П., Гаценко В.И., Двужилов В.В. Пиовар при беременности. Клинический случай. Гинекология. 2023;25(4):424–427.

DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202517

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Pyo-ovarium during pregnancy. Case report

Margarita V. Andreeva^{✉1}, Elena P. Shevtsova¹, Vitaly I. Gatsenko², Vitaly V. Dvuzhilov³

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²City Clinical Emergency Hospital №25, Volgograd, Russia;

³Clinical Maternity Hospital №2, Volgograd, Russia

Abstract

The issue of postpartum inflammatory diseases of the uterus and appendages remains relevant for modern obstetrics due to their high percentage (5–26%) in the structure of morbidity and mortality among postpartum women. A rare clinical case of purulent oophoritis that occurred in a woman at the end of pregnancy and was detected on day 22 after childbirth, which was due to diagnostic difficulties, is presented, and the management approach in this clinical situation is shown.

Keywords: pyo-ovarium, pregnancy, diagnosis, management approach

For citation: Andreeva MV, Shevtsova EP, Gatsenko VI, Dvuzhilov VV. Pyo-ovarium during pregnancy. Case report. Gynecology. 2023;25(4):424–427.

DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202517

Введение

В последние годы в России растет количество инфекционных и септических осложнений во время беременности, и особенно после родов. Значительное увеличение частоты оперативных родоразрешений привело к заметному снижению перинатальной смертности, но одновременно вызвало рост инфекционных осложнений в пuerперии [1–5]. Вопрос о послеродовых воспалительных заболеваниях матки и придатков остается актуальным для современного акушерства. Это обусловлено их высокой частотой (5–26%) в структуре заболеваемости и смертности среди родильниц [1, 4, 6–12].

В настоящее время во всем мире послеродовые инфекции стоят на 4-м месте в структуре материнской смертности [1, 2, 4, 6]. Так, в 2018 г. в структуре материнской смертности эта патология составила 9,1%. В странах со слаборазви-

той экономикой септический шок после инфицированных абортов и родов занимает одно из первых мест [6, 7].

Одной из причин развития гнойно-септических заболеваний послеродового периода является высокая частота инфицирования самих беременных, а также плодных оболочек, околоплодной жидкости и плода [13, 14]. В результате этого возникает хронический очаг инфекции во время гестации. На этом фоне в нынешний период инфекционный процесс у беременных и родильниц характеризуется изменением спектра возбудителей с увеличением значимости микроорганизмов, представленных семейством энтеробактерий и их ассоциаций, что приводит к изменению клинической картины заболевания в виде стертых и атипичных форм, поздней диагностики и, соответственно, к запоздалому началу лечения [13–16].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреева Маргарита Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Шевцова Елена Павловна – канд. мед. наук, доц., доц. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ

Гаценко Виталий Иванович – зав. гинекологическим отд-нием ГУЗ «ГКБ СМП №25»

Двужилов Виталий Владимирович – глав. врач ГУЗ «КРД №2»

[✉]Margarita V. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Elena P. Shevtsova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University

Vitaly I. Gatsenko – Department Head, City Clinical Emergency Hospital №25

Vitaly V. Dvuzhilov – Chief doctor, Clinical Maternity Hospital №2

Особое внимание в последнее время при этом заслуживает отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии [15–19]. Это в значительной мере обусловлено выраженной устойчивостью микрофлоры к антибиотикам и антибактериальным препаратам, а также снижением иммунного статуса беременных [17–19].

Цель исследования – продемонстрировать клинический случай гнойного оофорита в III триместре беременности и в послеродовом периоде, а также тактику ведения данной патологии.

Описание клинического случая

Родильница М. 32 лет каретой скорой медицинской помощи доставлена в ГУЗ «ГКБ СМП №25» 3-го уровня г. Волгограда 14.02.2022 в 13 ч 52 мин с жалобами на боли во всех отделах живота без четкой локализации, общую слабость, недомогание, сухость во рту, умеренные кровянистые выделения из половых путей. Боли появились в 6 ч 30 мин 14.02.2022 на 22-е сутки после родов. Пациентка самостоятельно принимала Нурофен и Бускопан, эффекта не было. В это же время отмечала повышение температуры до 38,5°C. На момент поступления в стационар контакт с больными COVID-19 отрицает. Не привита. Пациентка кормила ребенка грудью.

Из анамнеза у больной выявлено наличие хронической патологии: ожирение 1-й степени; с 17 лет хроническая артериальная гипертензия; миопия слабой степени; варикозная болезнь вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1–2-й степени, осложнившаяся тромбозом в 2017 г., по поводу которого производилась тромбэктомия. Из гинекологических заболеваний, со слов больной, с 2014 г. у нее диагностирован хронический цервицит, по поводу которого она не обследовалась и не лечилась.

У пациентки было 5 беременностей, из них 1 – внематочная, закончившаяся правосторонней тубэктомией в 2015 г., и 4 – своевременными родами (последние 23.01.2022).

Настоящая беременность осложнилась: в I триместре – гестационным сахарным диабетом на фоне ожирения 1-й степени, обострением хронического цервицита, аэробным вагинитом, по поводу которого пациентка пролечена; во II триместре – патологической прибавкой массы тела, острым ринофарингитом. В III триместре беременности выявлены гестационная анемия 1-й степени (проводили ферротерапию); отеки нижних конечностей; артериальная гипертензия; тромбоз притока малой подкожной вены слева в верхней трети голени, по поводу которого проводилась антикоагулянтная терапия препаратом эноксапарина натрия по 0,8 мл 2 раза в день подкожно в отделение сердечно-сосудистой хирургии ГУЗ «ГКБ СМП №25» г. Волгограда. Пациентка выписана из отделения домой в удовлетворительном состоянии.

В 37 нед беременная перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, после чего с 38-й недели гестации ее стали периодически беспокоить незначительные ноющие боли в правой подвздошной области. Пациентка обратилась к участковому врачу акушеру-гинекологу с этими жалобами. Врач расценил их как признак возможного спаечного процесса органов малого таза и брюшной полости после выполненной правосторонней тубэктомии у пациентки в 2015 г., поэтому дальнейшее обследование и выяснение причины указанных жалоб не проводилось.

На протяжении всей беременности у пациентки отмечался повышенный уровень лейкоцитов от 11,3 до 12,5×10⁹/л. Причина не установлена.

Последняя беременность у больной закончилась своевременными родами (в 40 нед) 23.01.2022, продолительно-

стью 9 ч 55 мин. Родилась девочка, массой 3960 г, длиной 54 см, без асфиксии. Ранний послеродовой период протекал с осложнением. Так, на 3-и сутки после родов диагностирован острый тромбоз притока большой подкожной вены на уровне нижней трети левого бедра до верхней трети левой голени. Назначена антикоагулянтная терапия (препарат Клексан по 0,8 мл 2 раза в день подкожно). В госпитализации в отделение сердечно-сосудистой хирургии в ГУЗ «ГКБ СМП №25» г. Волгограда родильница не нуждалась (заключение сосудистого хирурга данного лечебно-профилактического учреждения от 25.01.2022).

На 5-е сутки (27.01.2022) после родов пациентка выписана домой из родильного стационара вместе с ребенком в удовлетворительном состоянии.

Итак, родильница М. 32 лет каретой скорой медицинской помощи доставлена в ГУЗ «ГКБ СМП №25» г. Волгограда 3-го уровня 14.02.2022 в 13 ч 52 мин (на 22-е сутки послеродового периода) с жалобами на боли во всех отделах живота без четкой локализации, общую слабость, недомогание, сухость во рту, умеренные кровянистые выделения из половых путей.

В ходе первичного осмотра гинекологом в приемном покое 14.02.2022 в 14 ч 35 мин выявлено следующее: общее состояние удовлетворительное; температура тела – 38,5°C; артериальное давление – 110 и 80 мм. рт. ст.; частота сердечных сокращений – 76 уд/мин, частота дыхательных движений – 16 в минуту. При пальпации живот мягкий, болезненный во всех отделах, несколько вздут. Перистальтика не выслушивается. Имеется визуально наличие варикозной болезни вен нижних конечностей. Гинекологический осмотр: шейка матки без патологических изменений; тело матки увеличено до 8–9 нед беременности, безболезненно при пальпации; придатки с обеих сторон не определяются, область их при пальпации чувствительна справа; выделения из половых путей кровянистые, в умеренном количестве. При микроскопии мазка из влагалища обнаружено: лейкоциты на все поле зрения, микрофлора смешанная, гонококки и трихомонады не обнаружены.

В ходе первичного осмотра поставлен предварительный диагноз: послеродовой период. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Гематометра? Пельвиоперитонит? Вагинит. Рекомендовано: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза; определение С-реактивного белка, D-димера; проведение электрокардиографии и др. Взяты следующие анализы: общий анализ крови, биохимия крови, общий анализ мочи и др. Пациентка переведена в палату динамического наблюдения приемного покоя.

В палате динамического наблюдения выявлено следующее: состояние больной тяжелое; гемодинамика нестабильная с тенденцией к гипотензии; язык подсыхает, обложен белым налетом; живот мягкий, болезненный во всех отделах, перистальтика не выслушивается; артериальное давление – 100 и 60 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений – 130 уд/мин; частота дыхательных движений – 17 в минуту; SpO₂ – 98%; Т тела – 38,5°C.

Поставлен диагноз: острый аппендицит. Пельвиоперитонит. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Гипертоническая болезнь 1-й степени? Артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени.

В ходе наблюдения пациентка проконсультирована врачами смежных специальностей. Предварительный диагноз терапевта: гипертоническая болезнь 1-й степени? АГ 1-й степени. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Диагноз кардиолога: гипертоническая болезнь 1-й степени. АГ 2-й степени, риск 2.

Выполнен стандарт следующих лабораторных исследований.

Общий анализ крови от 14.02.2022 в 14 ч 56 мин: эритроциты – $4,83 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 141 г/л; гематокрит – 44%; тромбоциты – $313 \times 10^9/л$; лейкоциты – $26 \times 10^9/л$; палочкоядерные лейкоциты – 12; сегментоядерные лейкоциты – 71; лимфоциты – 5; моноциты – 5. Скорость оседания эритроцитов – 10 мм/ч.

Общий анализ крови от 14.02.2022 в 15 ч 26 мин: эритроциты – $4,74 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 138 г/л; гематокрит – 43%; тромбоциты – $278 \times 10^9/л$; лейкоциты – $27,5 \times 10^9/л$; палочкоядерные лейкоциты – 16; сегментоядерные лейкоциты – 75; лимфоциты – 4; моноциты – 4. Скорость оседания эритроцитов – 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 14.02.2022: билирубин общий – 13,7 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза 17,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 18,6 Ед/л; креатинин – 76,0 мкмоль/л; глюкоза – 3,89 ммоль/л; мочевины – 5,2 ммоль/л; С-реактивный белок – 30,97 мг/л.

Коагулограмма от 14.02.2022: протромбиновый индекс – 104%; международное нормализованное отношение – 1,0; активированное частичное тромбопластиновое время – 45 с; фибриноген – 2,7 г/л; D-димер – 1,5 мкг FEU/мл.

Прокальцитонинотест от 14.02.2022 – 0,5 нг/мл.

Общий анализ мочи от 14.02.2022 – без патологических изменений.

Пациентка переведена в хирургическое отделение, начата инфузионная терапия.

Проведено дополнительное комплексное обследование.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза от 14.02.2022 в 14 ч 55 мин. Заключение: визуализация кишечника крайне ограничена. Перистальтика в видимых зонах отсутствует. В плевральных полостях свободной жидкости не выявлено. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Следы свободной жидкости в малом тазу. Со стороны матки и придатков патологии не выявлено. Серозометра – 3 мм.

Электрокардиография 14.02.2022 в 15 ч 56 мин. Заключение: синусовая тахикардия – 127 в минуту, вертикальная электрическая ось сердца, нагрузка на левый желудочек не регистрируется.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих конечностей 14.02.2022 в 16 ч 10 мин. Заключение: глубокие и поверхностные вены проходимы при компрессии. В притоках малой подкожной вены справа и слева в верхней трети голени – варикозная трансформация. В притоках большой подкожной вены справа и слева в верхней трети бедра определяется варикозная трансформация.

Консультация ангиохирурга проведена 14.02.2022 в 17 ч 45 мин. Заключение: варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность 1-й степени.

14.02.2022 в 19 ч 30 мин в хирургическом отделении состоялся повторный консилиум. Состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести. Жалобы прежние с тенденцией к усилению болей во всех отделах живота, без их четкой локализации. Температура тела – до $37,5^{\circ}C$; пульс – 90 уд/мин; артериальное давление – 120 и 70 мм рт. ст.; сатурация – 99%.

Объективно: кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык подсыхает, обложен белым налетом. При пальпации живот мягкий, болезненный во всех отделах, больше в правой подвздошной области, несколько вздут. Перистальтика кишечника вялая, без патологических кишечных шумов. Симптом Щёткина–Блюмберга – положительный. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих

сторон. Мочеиспускание безболезненное, свободное. Дизурических расстройств не выявлено. Газы отходят.

Поставлен диагноз: перитонит (возможно аппендикулярного генеза). Заключение: учитывая неэффективность консервативной терапии, возможность развития осложнений, показана операция в срочном порядке – диагностическая лапароскопия.

Диагностическая лапароскопия (14.02.2022 в 20 ч 10 мин). Заключение: в малом тазу следы гнойного выпота. Червеобразный отросток 8,0×0,5 см, обычного цвета, не напряжен. Петли толстой и тонкой кишки без видимой патологии. Печень обычного цвета. Желудок, двенадцатиперстная кишка – без видимой патологии. Правый яичник 5,0×3,5 см, фиксирован спайками к ребру матки, из дефекта его верхнего полюса поступает гнойная жидкость.

В связи с выявленным консилиумом решено перейти на нижнесрединную лапаротомию.

Операция: 14.02.2022 начало в 20 ч 35 мин., окончание – 14.02.2022 в 22 ч 30 мин. Выполнено: нижнесрединная лапаротомия, овариэктомия справа. Показания: гнойный правосторонний оофорит, пельвиоперитонит.

Описание: при ревизии брюшной полости обнаружено следующее. Матка увеличена до 7–8 нед беременности, визуально не изменена. Левая маточная труба обычного строения. Фимбрии выражены. Отделяемого нет. Яичник слева размерами 3,0×2,0 см, не изменен.

Правая маточная труба отсутствует. Правый яичник размерами 5,0×3,5 см, тесно спаян с правым ребром и задней стенкой матки. Из микроперфорационного отверстия в верхнем полюсе яичника истекает зеленоватый гной. Гнойное отделяемое взято для бактериологического исследования. В малом тазу 30 мл мутного выпота.

Выполнена операция: нижнесрединная лапаротомия; овариэктомия справа, санация и дренирование брюшной полости. Брюшная полость промыта антисептическим раствором. В задний свод установлен улавливающий дренаж.

Макропрепарат: стенки правого яичника отечны, множество мелких полостей, диаметром от 7 мм до 20 мм, содержимое – гнойное. Препарат отправлен на гистологическое исследование.

Результаты гистологического исследования послеоперационного материала: в препаратах ткань яичника с диффузной инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами, примордиальными фолликулами в корковом слое, кистозно-расширенными фолликулами, лютеинизацией фолликулярного эпителия. Стенка кисты с лейкоцитарной инфильтрацией, выстилкой фолликулярным эпителием, десквамацией, некрозом. Заключение: фолликулярная киста с некрозом и воспалением. Кистозно-атрофические изменения фолликулов яичника. Гнойный оофорит.

Результаты бактериологического исследования гнойного отделяемого из правого яичника, взятого во время операции: роста патологической микрофлоры не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне антибиотикотерапии, применения антикоагулянтов, инфузионной терапии и др.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после хирургического лечения.

Заключение

Представлен редкий клинический случай гнойного оофорита, возникшего у женщины в конце беременности и выявленного только на 22-е сутки после родов, что было обусловлено трудностями диагностики. Однако возможность диагностики данного заболевания была. Участковому врачу

акушеру-гинекологу нужно было более внимательно и тщательно оценить жалобы пациентки на периодические незначительные ноющие боли в правой подвздошной области в поздние сроки беременности, крайне отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, высокий паритет, наличие экстрагенитальной патологии в анамнезе и во время настоящей беременности, в основном инфекционно-воспалительного характера, данные клинико-лабораторного исследования как во время беременности, так и после родов, а также привлечь к обследованию хирургов для подтверждения или исключения хирургического заболевания.

Данный клинический случай закончился благоприятно для жизни и репродуктивной функции женщины. Вовремя проведенное хирургическое лечение на фоне комплексного лечения в послеоперационный период привело к клиническому выздоровлению данной пациентки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Radzinskii VE, Fuks AM. Akusherstvo. Uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
2. Bonet M, Souza JP, Abalos E, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): Study protocol. *Reprod Health*. 2018;15(1):16. DOI:10.1186/s12978-017-0437-8
3. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., и др. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017 [Adamian LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaia TE, et al. Septicheskie oslozhneniia v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow, 2017 (in Russian)].
4. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году. Методическое письмо. М., 2018 [Materinskaia smertnost' v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu. Metodicheskoe pis'mo. Moscow, 2018 (in Russian)].
5. Turner MJ. Maternal sepsis is an evolving challenge. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(1):39-42. DOI:10.1002/ijgo.12833
6. World Health Organization, 2011. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications The WHO near-miss approach for maternal health. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1. Accessed: 15.03.2020.
7. Witteveen T, Bezstarosti H, de Koning I, et al. Validating the WHO maternal near miss tool: Comparing high- and low-resource settings. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):194. DOI:10.1186/s12884-017-1370-0
8. Einav S, Leone M. Epidemiology of obstetric critical illness. *Int J Obstet Anesth*. 2019;40:128-39. DOI:10.1016/j.ijoa.2019.05.010
9. Mu Y, Wang X, Li X, et al. The national maternal near miss surveillance in China: A facility-based surveillance system covered 30 provinces. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17679. DOI:10.1097/MD.00000000000017679
10. de Lima THB, Amorim MM, Buainain Kassar S, Katz L. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: A prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):271. DOI:10.1186/s12884-019-2381-9
11. Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году. Методическое письмо Минздрава России. М., 2017 [Audit kriticheskikh akusherskikh sostoiianii v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu. Metodicheskoe pis'mo Minzdrava Rossii. Moscow, 2017 (in Russian)].
12. Россия в цифрах. 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат, 2019 [Rossiia v tsifrakh. 2019. Kratkii statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat, 2019 (in Russian)].
13. Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустян М.В., и др. Возможности прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений после операции кесарева сечения. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):73-87 [Kutsenko II, Borovikov IO, Galustyan MV, et al. Possibilities of predicting purulent-inflammatory complications after cesarean section. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):73-87 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2022-13-4-73-87
14. Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., и др. Септические осложнения в акушерстве: Точка невозврата. Оценка и прогноз. *Доктор.Ру*. 2020;19(6):7-14 [Olenev AS, Konoplyannikov AG, Vuchonovich YuD, et al. Septic complications in obstetrics: The point of no return. Evaluation and Prognosis. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):7-14 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14
15. Axelsson D, Brynhildsen J, Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J Perinat Med*. 2018;46(3):271-8. DOI:10.1515/jpm-2016-0389
16. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:561909. DOI:10.1155/2011/561909
17. Бицадзе В., Макацария А., Стрижаков А., и др. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2019 [Bitsadze V, Makatsaria A, Strizhakov A, et al. Zhizneugrozhaiushchie sostoiianiia v akusherstve i perinatologii. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019 (in Russian)].
18. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(4):82-5 [Krasnopol'skii VI, Buianova SN, Shchukina NA. Pyoseptic complications in obstetrics and gynecology: The specific features of their course at the present stage. Management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):82-5 (in Russian)].
19. Жилинкова Н.Г. Современные представления о пuerпальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):70-5 [Zhilinkova NG. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):70-5 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-13010

Статья поступила в редакцию /

The article received: 05.04.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях

Т.С. Паневин^{✉1,2}, А.В. Ледина³⁻⁵, Е.Г. Зоткин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии», Москва, Россия;

⁵Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», д. Лапино, Россия

Аннотация

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, определяемый как потеря функции яичников в возрасте до 40 лет. Среди причин ПНЯ – генетические, обменные нарушения, а также инфекционный или ятрогенный факторы, однако в ряде случаев точную причину установить не удастся. Учитывая возможную ассоциацию недостаточности яичников с аутоиммунными нарушениями, а также обнаружение антител к нормальной ткани яичников в сыворотке крови пациенток с ПНЯ, предполагается, что аутоиммунный механизм является значимой причиной синдрома. Принимая во внимание взаимосвязь между ПНЯ и аутоиммунными заболеваниями, представляется актуальным освещение вопросов взаимовлияния овариальной функции женщин с ПНЯ и ревматических заболеваний (в частности, системной красной волчанки, ревматоидного артрита и системной склеродермии), что представлено в обзоре. Заместительная гормональная терапия может быть рекомендована женщинам с ПНЯ для повышения качества их жизни.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, менопауза, антиовариальные антитела, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, ревматические заболевания, заместительная гормональная терапия

Для цитирования: Паневин Т.С., Ледина А.В., Зоткин Е.Г. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. Гинекология. 2023;25(4):428–434. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202366

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review

Taras S. Panevin^{✉1,2}, Antonina V. Ledina³⁻⁵, Evgeniy G. Zotkin¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Russian Association of Genital Infections and Neoplasia, Moscow, Russia;

⁵Lapino Clinical Hospital "Mother and Child", Lapino, Russia

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a clinical syndrome defined as loss of ovarian function before the age of 40 years. Among the causes of POI are genetic, metabolic disorders, as well as infectious or iatrogenic factors, but in some cases the exact cause cannot be established. Given the possible association of ovarian failure with autoimmune disorders, as well as the detection of antibodies to normal ovarian tissue in the serum of patients with POI, it is assumed that an autoimmune mechanism is a significant cause of the syndrome. Taking into account the relationship between POI and autoimmune diseases, it seems relevant to address the issues of mutual influence of the ovarian function of women with POI and rheumatic diseases (in particular, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic scleroderma), which is presented in this review. Hormone replacement therapy may be recommended for women with POI to improve their quality of life.

Keywords: premature ovarian insufficiency, menopause, anti-ovarian antibodies, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, rheumatic diseases, hormone replacement therapy

For citation: Panevin TS, Ledina AV, Zotkin EG. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. Gynecology. 2023;25(4):428–434. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202366

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, определяемый как потеря функции яичников в возрасте до 40 лет [1–3]. ПНЯ ассоцииро-

вана с преждевременным истощением фолликулярного аппарата яичников, снижением уровня эстрогенов, что приводит к гипергонадотропинемии, нарушению менструального цикла, аменорее, бесплодию, снижению качества жизни.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Ледина Антонина Виталиевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН, вице-президент Общероссийской общественной организации «РАГИН», врач Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя». E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, 1-й зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: ezotkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4579-2836

[✉]Taras S. Panevin – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Far-East State Medical University. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Antonina V. Ledina – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University), Russian Association of Genital Infections and Neoplasia, Lapino Clinical Hospital "Mother and Child". E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Evgeniy G. Zotkin – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: ezotkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4579-2836

ни [4]. Диагноз основывается на критериях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, включая в себя аменорею или олигоменорею в течение не менее 4 мес, повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 МЕ/л при двукратной оценке с интервалом 4 нед и низкий уровень эстрадиола [1, 2].

Распространенность ПНЯ достигает 1–2% до 40 лет [1, 5], встречается у 1 из 1 тыс. женщин в возрасте до 30 лет и у 1 из 10 тыс. женщин в возрасте до 20 лет [3, 6]. Среди причин предполагаются генетические и обменные нарушения, инфекционные или ятрогенные факторы, однако в ряде случаев точную причину установить не удается (идиопатическая ПНЯ) [6, 7]. В развитии ПНЯ значимую роль играет аутоиммунный компонент, что подтверждается ассоциацией ПНЯ с различными аутоиммунными нарушениями, обнаружением антител к нормальной ткани яичников в сыворотке крови пациенток с этим заболеванием [8, 9]. Возможность аутоиммунного механизма в некоторых случаях основывается на клинических и терапевтических наблюдениях, а также на иммунологических и гистологических результатах [10–12]. В то же время потенциальная патогенетическая роль антиовариальных антител остается не до конца ясной.

Отмечено, что до 20–30% пациенток с ПНЯ имеют сопутствующие экстрагенитальные аутоиммунные заболевания, такие как гипотиреоз и тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена (БШ), аутоиммунный полигландулярный синдром, болезнь Грейвса и др. [11, 13, 14]. X. Zhen и соавт. (2014 г.) выявили у женщин с ПНЯ повышение уровней сывороточных анти-Jo1 антител и антител к протеиназе-3, которые обнаруживаются у больных системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами [15]. У пациентов с ПНЯ обнаруживаются и другие органонеспецифичные антитела, что описано M. Mignot и соавт. (1989 г.). При обследовании 24 женщин положительные антиядерные антитела обнаружены у 42%, антитела против ДНК – у 25%, ревматоидный фактор (РФ) – у 41% и антитела к гладкой мускулатуре – у 53%, а в целом 92% пациентов имели одно или несколько аутоантител без соответствующих клинических признаков аутоиммунного заболевания [16]. Поскольку аутоиммунные заболевания могут длиться в течение значительного времени без каких-либо клинических симптомов, их изучение, иммунологический скрининг и последующее наблюдение за пациентами позволят улучшить подходы к ведению.

В связи с этим особую важность и чрезвычайную актуальность приобретает изучение ПНЯ у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ). Недостаточность овариальной функции встречается у женщин молодого возраста, что может отрицательно влиять на их репродуктивные планы, а позже, при отсутствии заместительной гормональной терапии, приводить к тяжелым отдаленным последствиям. В отечественной литературе изучению менопаузы и влияния РЗ на возраст ее наступления посвящены отдельные публикации, посвященные преимущественно оценке показателей овариального резерва при ревматоидном артрите (РА) и СКВ, а также особенностям репродуктивного статуса при данных заболеваниях [17–19].

В обзоре рассмотрены результаты исследований ПНЯ при трех РЗ: СКВ, РА и системной склеродермии (ССД).

Овариальный резерв и антиовариальные антитела

Ассоциация РЗ и лабораторных отклонений при ПНЯ изучена в ряде исследований, представленных ниже. Так В. Grossmann и соавт. (2020 г.) обследовали 52 женщины с ПНЯ (у 48 – вторичная), из них у 21 (40,4%) пациентки от-

мечено как минимум одно аутоиммунное заболевание: у 17 выявлен аутоиммунный тиреоидит, по 2 пациентки страдали РА, псориатическим артритом и СКВ [20]. При ПНЯ наиболее частым морфологическим субстратом заболевания оказались лимфоцитарный оофорит, а также воздействие овариальных антител на различные компоненты яичника: ооплазму, блестящую оболочку, клетки гранулезы, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу и рецепторы гонадотропинов [2]. В ретроспективном исследовании 2007 г. показано, что из 37 женщин с БШ у 27% обнаружены антиовариальные антитела (методами иммуноферментного анализа, ELISA), мишенью для которых являлись клетки гранулезы и фолликула, эндотелиальные клетки и фибробласты желтого тела. В группе контроля антител не выявлено, что может свидетельствовать об аутоиммунном оофорите (клиническом или субклиническом) у женщин с БШ [14]. Уже задолго до этого S. Pasoto и соавт. (1999 г.) обнаружили антитела к желтому телу, выявленные у 22% пациенток с СКВ, причем наличие этих антител в возрасте <40 лет коррелировало с повышенным уровнем ФСГ в сыворотке крови, что позволило сделать предположение о начальных ранних изменениях функции яичников у пациенток с СКВ [21].

Одним из важных показателей, отражающих овариальный резерв и прогноз наступления менопаузы, является антимюллеров гормон (АМГ), который относится к семейству трансформирующих факторов роста β и продуцируется клетками гранулезы в фолликулах на ранней стадии их развития, а уровень АМГ имеет относительно постоянные значения вне зависимости от фазы менструального цикла. В исследовании, включившем 24 женщины (средний возраст 34,1 $\pm$ 5,1 года) с БШ, отмечено достоверное снижение уровня АМГ, числа антральных фолликулов ($p=0,001$), повышение уровня лютеинизирующего гормона ($p=0,019$) по сравнению с аналогичными показателями у 25 здоровых женщин при сопоставимых показателях ФСГ и пролактина. Важно отметить, что по сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с БШ продолжительность менструального цикла оказалась значимо короче ($p=0,043$), что является клиническим подтверждением снижения овариальной функции [22].

M. Henes и соавт. (2015 г.) констатировали аналогичные результаты у пациенток с РА (33 пациентки), спондилоартритом (32), болезнью Бехчета (30) без анамнеза использования цитостатиков со средней продолжительностью заболевания 6–7 лет. Во всех 3 группах отмечены более низкие показатели АМГ по сравнению с группой здоровых женщин. Наличие HLA-B27 ассоциировалось с негативным влиянием на овариальный резерв у пациенток, в то время как положительные HLA-B51, РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не оказывали такого влияния [23].

У 209 женщин с РА, манифестировавшим во время беременности (Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis – PARA), средний возраст которых составлял 32,1 $\pm$ 3,9 года (45% – «субфертильны»), медиана АМГ оказалась значимо ($p<0,001$) ниже в сравнении со здоровой контрольной группой и составила 2,5 нг/л (межквартильный диапазон 1,5–4,6), причем у 17% пациентов уровни – ниже 10-го перцентиля, характерного для соответствующего возраста. Уровень АМГ отрицательно коррелировал с уровнем АЦЦП ($p=0,009$) [24].

В исследовании A. Eudy и соавт. (2019 г.) у 75 женщин с РА (средний возраст 32 года) отмечены более низкие уровни АМГ по сравнению с 75 женщинами группы контроля ($-1,05$; 95% доверительный интервал – ДИ 1,09– $-0,005$), при этом применение метотрексата (МТ) при РА сопровождалось несколько более низким уровнем АМГ ($p=0,08$) [25].

В то же время в метаанализе, проведенном S. Giambalvo и соавт. (2022 г.), касающемся СКВ, клиническими факторами,

связанными с развитием ПНЯ, отмечены более старший возраст на момент начала терапии и более старший возраст при первичной манифестации аутоиммунного заболевания, при этом на функцию гонад в большей степени влияла кумулятивная доза циклофосфида (ЦФ), вызывая аменорею. Показатели уровней АМГ и антител к желтому телу как индикаторы овариального резерва оказались противоречивыми [26].

При этом изучение уровней антител и АМГ необходимо, поскольку представляются как важные показатели доклинической диагностики ПНЯ у женщин репродуктивного возраста, включающей ультразвуковое исследование яичников и определение уровня АМГ в сыворотке крови. На основании полученных данных вычисляется коэффициент P , рассчитываемый как соотношение F (число антральных фолликулов на 5–7-й день менструального цикла) $\times G$ (концентрация АМГ в абсолютных единицах) к V (возраст женщины в годах). При $P=0,33$ и менее диагностируют преждевременное истощение яичников, что позволяет репродуктологам своевременно рекомендовать определенной категории женщин реализацию репродуктивных планов.

В целом представленные нами и другие опубликованные результаты исследований констатируют снижение овариального резерва и фертильности у женщин с системными аутоиммунными заболеваниями, что подтверждается клиническими, лабораторными и инструментальными данными и может обуславливаться как спецификой заболевания, так и фактом лечебного воздействия.

Системная красная волчанка

СКВ является классической моделью аутоиммунного заболевания и в основном поражает женщин репродуктивного возраста (половое соотношение достигает 1:10) [27]. Редкость дебюта СКВ как до полового созревания, так и после менопаузы, а также склонность к ухудшению течения во время беременности подтверждают предположение, что эстрогены участвуют в патогенезе данного заболевания [28].

Актуальным вопросом остается влияние менопаузы на риск развития и клиническое течение СКВ. Еще в 2005 г. М. Fernández и соавт. констатировали факт, что период постменопаузы связан со снижением активности СКВ [29]. J. Boddaert и соавт. (2004 г.) годом ранее описали, что дебют заболевания после 50 лет связан с менее выраженным поражением внутренних органов и менее тяжелым течением, а также более редкими обострениями системного заболевания [30]. А. Tomić-Lucić и соавт. (2013 г.) подтверждают ранее опубликованные выводы о том, что в постменопаузе реже встречаются такие проявления СКВ, как артрит, эритема в «зоне бабочки» и нефрит, однако, по данным исследователей, у этих пациенток чаще отмечаются серозит, поражение легких и синдром Шегрена [31].

Серьезной проблемой для пациенток с РЗ является преждевременная или ранняя менопауза вследствие возникновения тяжелых осложнений и отдаленных последствий [32]. Так J. Sanches-Guerrero и соавт. (1999 г.) оценили возраст наступления менопаузы у 57 женщин с СКВ: средний возраст составил 41 год, а возраст преждевременной нехирургической менопаузы – 33,3 года [33]. В то же время большинство исследований не связывают снижение овариальной функции только с аутоиммунным заболеванием. В исследовании С. Mok и соавт. (1998 г.) включены 320 больных СКВ, среди них – 34 женщины в постменопаузе с дебютом СКВ до 50 лет. Лечение ЦФ получали 62% женщин, а средний возраст менопаузы у них составил 40,7 года (нижняя граница ранней менопаузы), в то время как у женщин без терапии цитостатиками ПНЯ в возрасте до 35 лет наблюдалась лишь у 6% [34].

По результатам исследования LUMINA (США) у 37 из 316 женщин отмечена преждевременная менопауза. В многофакторном регрессионном анализе возраст начала терапии ЦФ, высокая активность заболевания и техасско-латиноамериканское происхождение стали независимыми факторами ПНЯ [35].

Многие более поздние исследования подтверждают, что ПНЯ в большей степени связана с лечением ЦФ, при этом уровни АМГ и овариального резерва при СКВ показывают расхождения в результатах анализов, однако все подтверждают уменьшение уровня АМГ у женщин, получающих иммунодепрессанты [36, 37].

В поперечном исследовании среди 961 больной СКВ средний возраст наступления менопаузы составлял 46,4 года, а после поправки на курение, терапию цитостатиками значимо не отличался от общей популяции. Ранний возраст наступления менопаузы обусловлен более молодым возрастом манифестации СКВ [38].

Факторы, не связанные с ЦФ, также могут влиять на овариальный резерв у этой группы пациенток. В исследовании В. Lawrenzi соавт. (2011 г.) среди 33 женщин в пременопаузе с СКВ без анамнеза применения ЦФ и 33 здоровых женщин соответствующего возраста обнаружен более низкий средний уровень АМГ, что, по мнению исследователей, может быть признаком негативного влияния СКВ на овариальный резерв [39]. Другое исследование также показало разницу в уровнях АМГ, и отмечен более низкий уровень АМГ при СКВ, который, как и риск невозможности забеременеть, обусловлен возрастом пациенток и воздействием ЦФ [40]. В то же время фармакологическое подавление функции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона может иметь протективный эффект в отношении ПНЯ [41]. Это еще раз подтверждает важность корректного выбора лечения и своевременной реализации репродуктивных планов женщинами с СКВ.

Таким образом, менопауза при СКВ характеризуется в целом более ранним возрастом наступления по сравнению с общей популяцией. В основе ее развития основное значение имеет анамнез приема ЦФ, кумулятивная доза препарата, а также возраст пациентки на момент его применения. При начале терапии в возрасте до 40 лет и кумулятивной дозе до 10 г ЦФ, по-видимому, не развивается ЦФ-индуцированная ПНЯ [42].

Ревматоидный артрит

РА является распространенным и социально значимым заболеванием, приводящим при отсутствии адекватного лечения к выраженной функциональной недостаточности, значительному снижению качества жизни пациентов. Несмотря на успехи современной медицины, заболеваемость РА растет даже в высокоразвитых странах [43]. РА поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин [44, 45]. Более высокая распространенность РА среди женщин отмечается во всех возрастных группах, пик дебюта приходится на возраст 55–64 лет, что практически соответствует периоду пери- и постменопаузы. Средний возраст появления первых клинических симптомов РА – 45 лет, что относительно позже, чем при других аутоиммунных заболеваниях, и позволяет предположить возможную роль дефицита эстрогенов в патогенезе и особенностях течения данного заболевания.

Так, в исследовании, в которое включены 72 женщины в возрасте от 18 до 42 лет с недавним дебютом РА и 509 здоровых пациентов группы контроля, уровень АМГ достоверно не различался и не связан с РФ, АЦЦП, С-реактивным бел-

ком, наличием и количеством эрозий, а также с индексом активности DAS28. По заключению авторов, применение МТ в течение 6 мес наблюдения не оказывало влияния на уровень АМГ и на снижение фертильности в этой группе пациенток [46].

В ряде исследований отмечаются более ранний возраст естественной менопаузы у женщин с РА, а также некоторые закономерности в тяжести РА в зависимости от возраста его манифестации [47–49]. В исследовании, проведенном Т. Vanas и соавт., из 749 женщин с РА в постменопаузе заболевание выявлено у 342 – в пременопаузальном периоде, у 407 – в постменопаузе (418 здоровых женщин составили группу контроля). Авторами показано, что у тех женщин, у которых РА манифестировал с пременопаузой, отмечен достоверно более ранний возраст наступления менопаузы ($48,7 \pm 3,87$ года) по сравнению со здоровыми ($51,2 \pm 3,07$ года; $p < 0,001$) и при развитии РА в постменопаузе ($49,99 \pm 2,47$, $p < 0,001$), т.е. возраст менопаузы достоверно коррелировал с возрастом постановки диагноза РА ($R = 0,51$; $p < 0,001$) при манифестации его в периоде менопаузального перехода, но не зависел от возраста менархе, количества беременностей или терапии МТ ($15\text{--}25$ мг/нед). При дебюте РА ≤ 35 лет риск преждевременной менопаузы оказался в 9 раз выше (относительный риск – ОР 9,2, 95% ДИ 1,8–46,9; $p = 0,008$), отношение шансов – ОШ 9,541, 95% ДИ 1,8–49,8; $p = 0,008$), чем у здоровых женщин, чего не наблюдалось при дебюте РА в возрасте старше 35 лет [48]. Другое исследование: из 134 пациенток с РА (средняя длительность РА $10,1 \pm 3,5$ года; 71,2% пациенток серопозитивны по РФ), у которых менопауза наступила ранее 45 лет, системное заболевание ассоциировалось с мягким/умеренным РФ-негативным фенотипом, т.е. ранняя менопауза связана с более легкой формой РА [49]. Исследования L. Merlino и соавт. (2003 г.) дополнили понимание потенциального вклада гормональных факторов в причину РА, в том числе у пожилых женщин. Результаты исследования показали, что у женщин с возрастом менопаузы в возрасте до 51 года оказался снижен (скорректированный ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–1,00) риск развития РА по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в возрасте до 45 лет, то время как синдром поликистозных яичников в анамнезе (ОР 2,58, 95% ДИ 1,06–6,30) и некоторые другие гормонально-ассоциированные состояния положительно связаны с РА [50].

В то же время в исследовании 534 женщин с РА с преждевременной, ранней и своевременной менопаузой (средний возраст наступления менопаузы $38,5 \pm 6,5$ года): при ранней менопаузе отмечены значимо более высокие показатели боли по оценке Визуальной аналоговой шкалы, более частая серопозитивность РА (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,3–3,8) и выраженное снижение качества жизни. При этом важно, что женщины с ранней менопаузой чаще курили (33,3% vs 20,9%; $p = 0,01$) и принимали менопаузальную гормональную терапию (21,1% vs 8,4%; $p < 0,001$), очевидно, эти факты повлияли на течение заболевания [51].

Наблюдение за 600 женщинами с РА и из них за 79 с ранней менопаузой при среднем возрасте ее наступления $40,9 \pm 5,0$ года также показало умеренное по тяжести течение аутоиммунного процесса при ранней менопаузе, более частое выявление ревматоидных узелков в первый год наблюдения (24% vs 13%) и более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,59, 95% ДИ 1,08–2,26) [52].

Оценка результатов ретроспективного исследования «случай-контроль» на основе шведского исследования MDSCS (включены 136 женщин с РА, медиана длительности РА – 5,5 года) показала, что ранняя менопауза (≤ 45 лет) – независимый фактор риска развития серонегативного РА по-

сле поправки на курение, уровень образования и длительность грудного вскармливания (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,02–3,64). Для серопозитивного РА получены схожие, но статистически незначимые тенденции [53]. Вторичный анализ исследования NHANES III, проведенный среди 182 пациенток с РА, также показал, что преждевременная менопауза ассоциирована с большим шансом развития РА (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,41–4,53) [54].

Важное значение в сохранении здоровья и качества жизни пациентов играет правильно подобранное и своевременное лечение. Согласно Российским клиническим рекомендациям [45], рекомендациям Американской коллегии ревматологов [55] и Европейской антиревматической лиги [56] МТ является одним из наиболее эффективных базисных противовоспалительных препаратов для лечения РА, обладающих относительно низкой токсичностью и хорошей переносимостью. В российской практике МТ рекомендуется всем пациентам с диагнозом РА как препарат 1-й линии терапии. Результаты исследований констатируют, что не только высокие дозы МТ, обычно используемые в рамках химиотерапии онкологических заболеваний, увеличивают риск нарушения функции яичников [57], но и раннее начало терапии МТ неблагоприятно влияет на овариальный резерв [58]. Важно отметить, что в настоящее время для лечения РА и других РЗ используют малые дозы МТ в течение ограниченного времени, что, по мнению большинства ученых, является безопасным в отношении репродуктивной функции, овариального резерва и здоровья пациентов в целом [46, 48].

Таким образом, большинство исследований подтверждают связь возраста наступления менопаузы с дебютом РА, а особенности течения последнего зависят от возраста выключения менструальной функции. Результаты исследований констатируют более ранний средний возраст наступления менопаузы у женщин с РА, в то время как ранняя и преждевременная менопауза увеличивают риск развития РА, хотя, возможно, и ассоциируются с более мягким течением.

Системная склеродермия

ССД – это редкое прогрессирующее аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, васкулопатией и генерализованным фиброзом, повышенной выработкой внеклеточного матрикса (коллагена) [59]. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию фиброзных изменений кожи и внутренних органов, вызывающих нарушения их функции, к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, что обуславливает необходимость пожизненного приема препаратов с нередким развитием побочных эффектов [60].

Как и большинство аутоиммунных заболеваний, склеродермия гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин: соотношение заболеваемости в мире у женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 8:1 [61]. Недавние сообщения показывают, что распространенность ССД во всем мире среди мужчин составляет 6,0 на 100 тыс. человек, а среди женщин – 28,0 на 100 тыс. человек [62, 63]. Иными словами, как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, причем у них, как и при других РЗ, отмечен более ранний возраст наступления менопаузы.

Так, при наблюдении за 150 бразильянками с ССД, из них 72 пациентки находились в постменопаузе (61 – с лимити-

рованной и 11 – с диффузной формой), выявлено, что средний возраст наступления менопаузы у них составил 45 лет [64], что в целом не отличается от популяции женщин без РЗ. Однако следует добавить, что данный показатель соответствует нижней границе наступления своевременной менопаузы [65]. Также нужно отметить высокий уровень диспареунии (37%) среди женщин в ССД, что может указывать на низкий уровень эстрогенов у пациенток с этим заболеванием.

G. La Montagna и соавт. (1991 г.) при обследовании 90 женщин с ССД и 90 здоровых пациенток выявили достоверно более высокий процент пациенток в менопаузе в группе с ССД ($p < 0,001$), достоверно более раннее ее наступление, чем в контроле ($p < 0,001$). При этом (у пациенток с ССД по сравнению с показателями контрольной группы) обнаружено значительное снижение содержания минеральных веществ в костной ткани, минеральной плотности костной ткани при отсутствии изменений в метаболизме кальция и связи остеопении со степенью поражения кожи или внутренних органов, что может обуславливаться более ранним наступлением гипоестрогенного состояния и играть определенную роль в индукции остеопении при системном склерозе [66].

В исследовании, проведенном S. Bhaduria и соавт. (1995 г.), также у большинства пациенток с ССД отмечены нарушения менструального цикла, включая преждевременную и раннюю (в 29, 38 и 43 года) менопаузу, сухость во влагалище (71%), изъязвления (23%) и диспареунию (56%) [67].

Таким образом, хотя в большинстве исследований не показано значимой разницы в среднем возрасте наступления менопаузы по сравнению с контрольной группой, показатель соответствовал нижней границе своевременного наступления менопаузы, а у многих пациенток отмечено преждевременное прекращение менструаций. ПНЯ, нарушение синтеза витамина D, а также длительная терапия глюкокортикоидами и ингибиторами протонной помпы при ССД увеличивают риск развития остеопороза и актуализируют применение менопаузальной гормонотерапии при данном заболевании. Заместительная гормональная терапия рекомендуется женщинам с ПНЯ по многим причинам: она облегчает вазомоторные и мочеполовые симптомы и предотвращает потерю костной массы и сердечно-сосудистые заболевания [6].

Заключение

В представленном обзоре на основании различных исследований отмечается более раннее наступление менопаузы у женщин с различными аутоиммунными РЗ в сравнении с общей популяцией. Отмечено, что дефицит половых гормонов может изменить течение РЗ, а также являться дополнительным фактором риска остеопороза. Генез ПНЯ при РЗ может быть обусловлен как аутоиммунным компонентом, так и цитотоксической терапией.

Связанные с менопаузой сердечно-сосудистые риски и риск остеопороза демонстрируют острую необходимость дополнительных исследований для определения типов, сроков лечения, необходимых для снижения частоты и тяжести этих осложнений. Важно уточнение целесообразности и безопасности назначения менопаузальной (заместительной) гормональной терапии женщинам с системными аутоиммунными заболеваниями. Что касается женщин с ПНЯ и РЗ, как представленными в обзоре, так и другими (спондилоартриты, БШ и болезнь Бехчета), важным является дальнейшее углубленное изучение менструальной, репродуктивной функции для понимания характера изменений, происходящих в организме женщин, и их закономерностей для своевременной реали-

зации репродуктивных планов, сохранения качества жизни. Всем женщинам с ПНЯ должен быть предложен скрининг на аутоиммунные заболевания [2].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»: «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7.

Funding source. The research and analysis were carried out within the fundamental research project of Nasonova Institute of Rheumatology "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Development and testing of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to basic anti-inflammatory therapy"; №1021051503137-7.

Литература/References

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37. DOI:10.1093/humrep/dew027
2. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Антонова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунитет: есть ли взаимосвязь? *Проблемы репродукции.* 2022;28(6):116-24 [Adamyan LV, Pivazyan LG, Antonova AA. Autoimmunity and premature ovarian insufficiency – up-to-date. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(6):116-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222806116
3. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:672890. DOI:10.3389/fcell.2021.672890
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamian LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Amenoreia i oligomenoreia. *Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
5. Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. Преждевременная недостаточность яичников, современный взгляд на проблему. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2022;88(1):4-10 [Kravchenko EN, Vorontsova MS. Premature ovarian insufficiency: modern view of the problem. *Mat' i ditiya v Kuzbasse.* 2022;88(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2022-1-4-10

6. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924. DOI:10.3389/fendo.2021.626924.
7. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(6):555-71. DOI:10.1016/j.ando.2021.09.001.
8. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):94-103 [Adamyan LV, Pivazyan LG. Interdisciplinary approach and the current state of the issue of premature ovarian aging (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):94-103 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232901194
9. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Ахматова Р.Р., и др. Преждевременная недостаточность яичников: от основ патогенеза к перспективам в лечении. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(5):100-7 [Andreeva EN, Absatarova YS, Akhmatova RR, et al. Primary ovarian insufficiency: from basis of pathogenesis to treatment perspectives. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(5):100-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-5-100-107
10. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Béné MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):163-75. DOI:10.1093/humupd/dmh014
11. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:42-55. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008.
12. Euthymiopoulou K, Aletras AJ, Ravazoula P, et al. Antiovarian antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1149-55. DOI:10.1007/s00296-007-0364-z
13. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency – Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2594. DOI:10.3390/ijms22052594
14. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(2):92-9 [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket9641
15. Zhen X, Qiao J, Li R, et al. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. *BMC Immunol*. 2014;15:11. DOI:10.1186/1471-2172-15-11
16. Mignot MH, Schoemaker J, Kleingeld M, et al. Premature ovarian failure. I: The association with autoimmunity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989;30(1):59-66. DOI:10.1016/0028-2243(89)90094-4
17. Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А. Влияние терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний на репродуктивную функцию. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:53-60 [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM, Veyukova MA. Impact of therapy for autoimmune rheumatic diseases on reproductive function. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:53-60 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.7.53-60
18. Перминова С.Г., Власова Г.А., Кошелева Н.М. Репродуктивная функция у женщин с ревматоидным артритом: влияние заболевания и терапии метотрексатом на уровень антимюллерова гормона. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:104-10 [Perminova SG, Vlasova GA, Kosheleva NM. Reproductive function of women with rheumatoid arthritis: the effect of the disease and methotrexate therapy on the serum level of anti-Müllerian hormone. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;4:104-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.104-110
19. Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. *Современная ревматология*. 2021;15(1):105-10 [Alekbereva ZS, Egorova ON, Goloeva RG, et al. Anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-1-105-110
20. Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(1):72-5. DOI:10.1080/13625187.2019.1702638
21. Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, et al. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 1999;26(5):1087-93.
22. Karakus S, Sahin A, Durmaz Y, et al. Evaluation of ovarian reserve using anti-müllerian hormone and antral follicle count in Sjögren's syndrome: Preliminary study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):303-7. DOI:10.1111/jog.13216
23. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1709-12. DOI:10.1093/rheumatology/kev124
24. Brouwer J, Dolhain RJ, Hazes JM, et al. Reduced Ovarian Function in Female Rheumatoid Arthritis Patients Trying to Conceive. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(5):327-35. DOI:10.1002/acr2.11043
25. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse ME. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-9. DOI:10.3899/jrheum.180176
26. Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, et al. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103038. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103038
27. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoeidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A277-87. DOI:10.1016/j.autrev.2009.12.008
28. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):426-35. DOI:10.1053/sarh.2001.22498
29. Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1655-64. DOI:10.1002/art.21048
30. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-59. DOI:10.1097/01.md.0000147737.57861.7c
31. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1053-8. DOI:10.1007/s10067-013-2238-y
32. Talsania M, Scofield RH. Menopause and Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):287-302. DOI:10.1016/j.rdc.2016.12.011
33. Sanches-Guerrero J, Romero-Diaz J, Mendoza-Fuentes A, et al. Menopause in systemic lupus erythematosus. Age at menopause and clinical characteristics. *Arthritis Rheum*. 1999;42 Suppl. 9:205.
34. Mok CC, Lau CS, Ho CT, et al. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(5):342-6. DOI:10.1080/0300974980151435
35. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*. 2009;18(2):184-6. DOI:10.1177/0961203308098988
36. Mayorga J, Alpizar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(7):675-83. DOI:10.1177/0961203315622824
37. Di Mario C, Petricca L, Gigante MR, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels in systemic lupus erythematosus patients: Influence of the disease severity and therapy on the ovarian reserve. *Endocrine*. 2019;63(2):369-75. DOI:10.1007/s12020-018-1783-1

38. Alpizar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, et al. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2023-9. DOI:10.1093/rheumatology/keu222
39. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus*. 2011;20(11):1193-7. DOI:10.1177/0961203311409272
40. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, et al. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3785-92. DOI:10.1210/jc.2013-1235
41. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-7. DOI:10.3109/09513590.2011.650752
42. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):831-7. DOI:10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
43. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215920
44. Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023;478(1):69-88. DOI:10.1007/s11010-022-04492-3
45. Насонов Е.Л., Лила А.М., Каратеев Д.Е., и др. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. М.: Ассоциация ревматологов России, Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», 2021 [Nasonov EL, Lila AM, Karateyev DE, et al. Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Assotsiatsiya revmatologov Rossii, Rossiyskaia revmatologicheskaya assotsiatsiya "Nadezhda", 2021 (in Russian)].
46. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1534-8. DOI:10.1002/acr.22013
47. Del Junco DJ, Annegers JF, Coulam CB, Luthra HS. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Br J Rheumatol*. 1989;28 Suppl. 1:33-45. DOI:10.1093/rheumatology/xxviii.suppl_1.33
48. Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause*. 2016;23(10):1130-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000674
49. Pikwer M, Nilsson JÅ, Bergström U, et al. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R190. DOI:10.1186/ar4021
50. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(2):72-82. DOI:10.1016/s0049-0172(03)00084-2
51. Wong LE, Huang WT, Pope JE, et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):616-23. DOI:10.1002/acr.22494
52. Pfeifer EC, Crowson CS, Amin S, et al. The influence of early menopause on cardiovascular risk in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1270-5. DOI:10.3899/jrheum.131234
53. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):378-81. DOI:10.1136/ard.2011.200059
54. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, et al. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*. 2013;20(9):930-5. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a14372
55. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. DOI:10.1002/acr.24596
56. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573
57. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1718-29. DOI:10.1200/JCO.1996.14.5.1718
58. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse ME. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-9. DOI:10.3899/jrheum.180176
59. Анянueva Л.П. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). Доктор. Ру. 2021;20(7):32-9 [Ananieva LP. New Approaches in Management of Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis). Doctor.Ru. 2021; 20(7):32-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39
60. Анянueva Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). Фарматека. 2014;21(10):79-86 [Ananieva LP. Lecheniie sistemnoi sklerodermii s ucheto natsional'nykh rekomendatsii i rekomendatsii Evropeiskoi ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR). Farmateka. 2014;21(10):79-86 (in Russian)].
61. Hughes M, Pauling J, Armstrong-James L, et al. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102494. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102494
62. Bairdard M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:3121-33. DOI:10.1093/rheumatology/keab190
63. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma-Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *J Clin Med*. 2022;11(9):2299. DOI:10.3390/jcm11092299
64. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):184-7. DOI:10.1007/s100670050152
65. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamian LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, et al. Menopauza i klimaktericheskoe sostoiianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskoie obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
66. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol*. 1991;10(1):18-22. DOI:10.1007/BF02208027
67. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt. 1):580-7. DOI:10.1016/0002-9378(95)90576-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью

Ю.Э. Доброхотова¹, Т.Н. Белоусова², Е.И. Боровкова^{✉1}, Н.И. Соваев², В.Д. Егорушкина², А.Д. Кладницкая¹, А. Ермакова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», Видное, Россия

Аннотация

Внематочная беременность является состоянием, требующим оказания неотложной медицинской помощи. В настоящее время хирургическое лечение является основным методом терапии, а консервативное лечение с применением метотрексата рассматривается в качестве допустимой альтернативы. Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и оказывает ингибирующее действие на пролиферацию клеток трофобласта. Существуют различные протоколы применения метотрексата, выбор которых определяется уровнем β -субъединицы хорионического гонадотропина человека, локализацией внематочной беременности и приверженностью пациентки лечению. Терапия внематочной трубной беременности метотрексатом является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому лечению, не оказывает влияния на показатели овариального резерва и сохраняет возможность женщины реализовать ее репродуктивную функцию.

Ключевые слова: внематочная трубная беременность, метотрексат, сальпингэктомия, сальпингостомия, Лейковорин, трофобласт, овариальный резерв

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Белоусова Т.Н., Боровкова Е.И., Соваев Н.И., Егорушкина В.Д., Кладницкая А.Д., Ермакова А. Консервативная тактика ведения пациенток с внематочной беременностью. Гинекология. 2023;25(4):435–441. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202518

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Non-surgical management of patients with ectopic pregnancy: A review

Yulia E. Dobrokhotova¹, Tamara N. Belousova², Ekaterina I. Borovkova^{✉1}, Nikolai I. Sovaev², Vera D. Egorushkina², Anastasia D. Kladnitskaya¹, Anna Ermakova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoe, Russia

Abstract

An ectopic pregnancy is a medical emergency. Currently, surgery is the main method of therapy, and non-surgical management with methotrexate is considered an acceptable alternative. Methotrexate is a folic acid antagonist and has an inhibitory effect on the proliferation of trophoblast cells. There are various methotrexate regimens; the choice is based on the level of β -subunit of human chorionic gonadotropin, the location of the ectopic pregnancy and the patient's adherence to treatment. Therapy of ectopic tubal pregnancy with methotrexate is an effective and safe alternative to surgical treatment, does not affect the ovarian reserve and preserves the woman's fertility.

Keywords: ectopic tubal pregnancy, methotrexate, salpingectomy, salpingostomy, leucovorin, trophoblast, ovarian reserve

For citation: Dobrokhotova YuE, Belousova TN, Borovkova EI, Sovaev NI, Egorushkina VD, Kladnitskaya AD, Ermakova A. Non-surgical management of patients with ectopic pregnancy: A review. Gynecology. 2023;25(4):435–441. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202518

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Белоусова Тамара Николаевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: beltamara1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3804-7691

Соваев Николай Иванович – зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: nsovaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5452-805X

Егорушкина Вера Дмитриевна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО ВПЦ. E-mail: verusiettt27@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1134-5704

Кладницкая Анастасия Дмитриевна – студентка каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

Ермакова Анна – студентка каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ermakova.rsmu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5240-6251

[✉]**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Tamara N. Belousova – Cand. Sci. (Med.), Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: beltamara1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3804-7691

Nikolai I. Sovaev – Head of the Gynecological Department, Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: nsovaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5452-805X

Vera D. Egorushkina – obstetrician-gynecologist, Vidnovsky Perinatal Center. E-mail: verusiettt27@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1134-5704

Anastasia D. Kladnitskaya – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

Anna Ermakova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ermakova.rsmu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5240-6251

Внематочная беременность (ВБ) – это беременность, развивающаяся вне полости матки. В большинстве случаев патологическая nidация происходит в фаллопиевой трубе, с меньшей частотой встречаются интерстициальная, шейечная, рубцовая (в проекции рубца или ниши), интрамуральная, яичниковая, абдоминальная и гетеротопическая (сочетание маточной и внематочной локализации) беременность. Распространенность ВБ широко варьирует в зависимости от страны и применяемых методов исследования [1–5].

По данным Росстата, в России в 2017 г. в структуре материнской смертности доля ВБ составляла 8,1%, а в 2018 г. показатель снизился до 4,1% [2]. В странах Западной Европы и Америке с 1997 по 2000 г. частота ВБ составляла 20,7 случая на 1 тыс. беременностей [3–5], а смертность снизилась с 1,15 (1980–1984 гг.) до 0,5 смерти (в 2005–2007 гг.) на 100 тыс. живорождений [5–8].

Хирургическое лечение остается «золотым стандартом» терапии ВБ. Благодаря внедрению современных инструментальных методов и ранней диагностике ВБ стало возможным проведение ее медикаментозного лечения с использованием метотрексата (МТ) [1, 7].

Консервативная тактика лечения ВБ МТ возможна [9, 10]:

- у гемодинамически стабильных женщин;
- при концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови менее 5000 мМЕ/мл;
- при отсутствии сердечной деятельности у эмбриона по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ);
- при готовности пациентки осуществлять последующее наблюдение и доступности неотложной медицинской помощи (рис. 1).

Использование МТ противопоказано при [9, 10]:

- гемодинамической нестабильности;
- гетеротопической беременности;
- наличии признаков угрожающего или начавшегося разрыва маточной трубы (боль, внутрибрюшное кровотечение);
- выявлении клинически значимых отклонений в лабораторных показателях (гематологических, почечных или печеночных). У пациенток с почечной недостаточностью даже однократная доза МТ может привести к угнетению костного мозга, острому респираторному дистресс-синдрому, ишемии кишечника и смерти [11];
- иммунодефиците, туберкулезе и язвенной болезни желудка;
- гиперчувствительности к препарату;
- лактации.

У гемодинамически стабильных пациенток хирургическое вмешательство следует проводить только в том случае, если при УЗИ четко выявляется трубная беременность или объемное образование в придатках, свидетельствующее о ВБ. Если плодное яйцо или гематома не визуализируются, то существует высокая вероятность того, что трубная беременность не будет определена или пропальпирована во время операции [10].

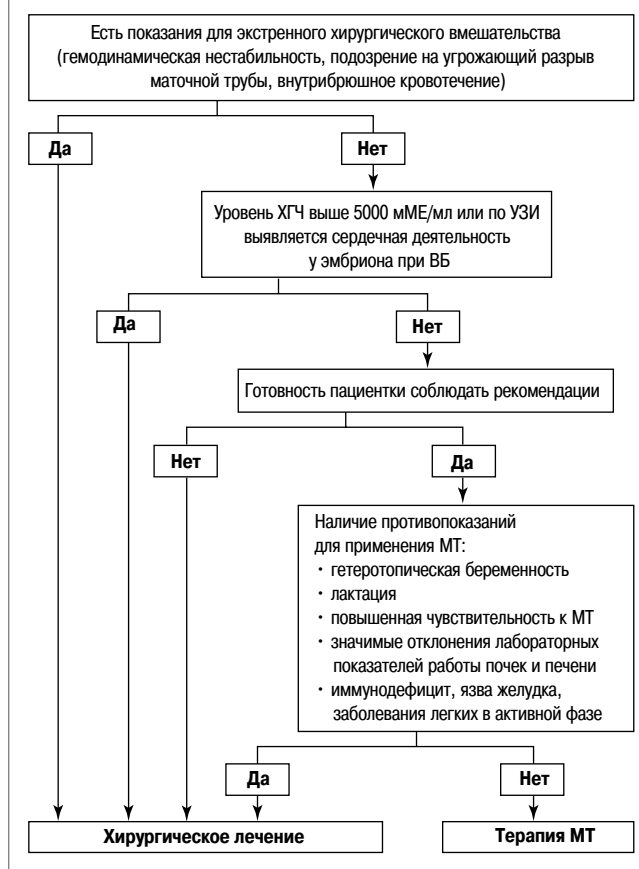
Факторы, влияющие на эффективность медикаментозной терапии ВБ

Высокая концентрация ХГЧ в сыворотке крови (>5000 мМЕ/мл) является наиболее важным фактором, связанным с низкой эффективностью применения МТ [12, 13].

В систематическом обзоре наблюдательных исследований, включившем 503 пациентки с ВБ, показано, что при уровне ХГЧ >5000 мМЕ/мл эффективность применения МТ

Рис. 1. Выбор метода терапии при ВБ [9, 10].

Fig. 1. Selection of a therapy method for ectopic pregnancy [9, 10].



значимо снижается (отношение шансов – ОШ 5,5, 95% доверительный интервал – ДИ 3,0–9,8) [12].

Наличие сердечной деятельности у эмбриона по данным ультразвукового исследования (УЗИ) является относительным противопоказанием к медикаментозному лечению ВБ, так как этот признак ассоциирован с высоким уровнем ХГЧ и низкой эффективностью терапии МТ (ОШ 9,1, 95% ДИ 3,8–22,0) [14].

Большой размер плодного яйца ($\geq 3,5$ см) часто используется в качестве критерия исключения пациенток из кандидатов для медикаментозного лечения [13, 15]. Результаты обсервационного исследования показали, что эффективность системного лечения МТ оказалась несколько выше у пациенток с размерами эктопического плодного яйца менее 3,5 см по сравнению с размерами от 3,5 до 4,0 см (93% против 90%) [13, 16].

Наличие свободной жидкости в малом тазу может являться противопоказанием для консервативного лечения женщин с ВБ, так как зачастую свидетельствует о разрыве маточной трубы или трубном аборте [17]. Проведенные исследования показали, что наличие до 100 мл свободной жидкости в полости малого таза не ассоциировано со снижением эффективности применения МТ [13], в то время как наличие жидкости в латеральных карманах или в подпеченочном пространстве является абсолютным показанием для хирургического лечения [10].

Дополнительными факторами, снижающими эффективность применения МТ в терапии ВБ, являются наличие желточного мешка [13, 18, 19], истмическое расположение плодного яйца [13, 20], исходно высокий уровень фоллиевой кислоты [21], толщина эндометрия более 10–12 мм [22, 23] и ожирение 3-й степени [24, 25].

Эффективность и последствия консервативного лечения ВБ

Эффективность консервативной терапии ВБ МТ сопоставима с хирургической. Систематический обзор рандомизированных исследований показал, что однократное введение МТ (50 мг/м² или 1 мг/кг) менее эффективно по сравнению с хирургическим лечением (71% против 88%, относительный риск 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94). Но при введении дополнительных доз МТ эффективность достигает показателей хирургического лечения (ОР 1,01, 95% ДИ 0,92–1,12). При этом сравнительная экономическая выгода остается спорной, так как не всегда бывает достаточно одной дозы МТ, а необходимость повторных визитов и ультразвукового мониторинга финансово обременительна [26–28].

Одним из грозных осложнений консервативной тактики ведения пациенток с ВБ является риск разрыва маточной трубы и внутрибрюшного кровотечения. Предполагаемый уровень смертности при этом составляет 31,9 на 100 тыс. беременностей. Частота разрыва маточной трубы может достигать 20% и чаще всего происходит при низкой доступности медицинской помощи (сельская местность, удаленное расположение от ближайшего медицинского учреждения, отсутствие возможности проведения УЗИ и измерения уровня ХГЧ) [29].

Лечение МТ безопасно и не оказывает влияния на показатели овариального резерва [30]. Результаты метаанализа семи обсервационных исследований с участием 327 пациенток, участвовавших в программах вспомогательных репродуктивных технологий, показали отсутствие различий в уровне фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, доз гонадотропина, продолжительности цикла стимуляции и количестве полученных ооцитов у женщин с ВБ в анамнезе и без таковой [31–33].

Безопасный интервал между применением МТ и следующей беременностью пока не определен, так как отсутствуют данные о возможном тератогенном действии остаточных доз препарата. Чаще всего рекомендуется воздержаться от беременности в течение 3 мес [10]. В некоторых источниках указывается, что полное выведение МТ из организма происходит в течение 4–6 мес, а следовые количества могут сохраняться в печени и почках в течение 9–12 мес [34]. В ретроспективном исследовании, включившем пациенток после консервативного лечения ВБ, не выявлено различий в частоте пороков развития у плода при зачатии, наступившем до или после 6 мес после введения МТ [35].

Сохранение репродуктивной функции у женщин, перенесших ВБ, является крайне актуальным. Показано, что выбор метода лечения ВБ, будь то сальпингостомия, сальпингэктомия или введение МТ, значимо не влияет на частоту наступления последующей беременности как маточной (ОР 1,01, 95% ДИ 0,66–1,54), так и внематочной локализации (ОР 0,63, 95% ДИ 0,14–2,77) [26]. Риск развития повторной ВБ одинаков у пациенток после сальпингостомии и применения МТ. Для всех женщин с ВБ в анамнезе в последующем повышен риск развития преждевременных родов (95% ДИ 1,18–1,37), формирования задержки роста плода (95% ДИ 1,1–1,31), преждевременной отслойки (95% ДИ 1,04–1,41) и предлежания плаценты (95% ДИ 1,1–1,91) [36].

Схемы медикаментозной терапии ВБ

МТ является антагонистом фолиевой кислоты, ингибирует синтез ДНК и деление активно пролиферирующих клеток (опухолевые клетки, трофобласт, эмбриональные клетки). Для защиты здоровых клеток и предотвращения их метаболического блока на фоне длительного применения МТ целесообразно применять восстановленные фолаты (Лейко-

ворин, фолиновую кислоту, N5-формилтетрагидрофолат). Выведение МТ из организма происходит преимущественно почками, и до 90% от введенной дозы экскретируется в неизменном виде в течение 24 ч [37].

Существуют одно-, двух- и многодозовые схемы введения МТ. При однодозовой схеме препарат вводится из расчета 50 мг/м² площади поверхности тела, при многодозовой – 1 мг/кг массы тела.

Побочные эффекты МТ при его однократном введении развиваются редко, слабо выражены и проходят самостоятельно. Наиболее распространенными являются стоматит и конъюнктивит. Редкие побочные эффекты включают гастрит, энтерит, дерматит, пневмонит, алопецию, повышение активности печеночных ферментов и транзиторное угнетение функции костного мозга. Приблизительно у 30% пациенток побочные реакции развиваются после однократного введения МТ, у 40% – после повторного [14].

Эффективность одно- и двухдозовой схемы терапии ВБ составляет 90% [13, 37], но многодозовые протоколы сопровождаются большим риском развития побочных реакций [14].

В систематическом обзоре двух рандомизированных исследований 159 пациенток с ВБ одно- и многодозовый протоколы лечения продемонстрировали одинаковую эффективность (89–91 и 86–93% соответственно) [38]. В систематическом обзоре 26 обсервационных исследований, включивших 1300 пациенток с ВБ, общие показатели эффективности лечения оказались ниже при однодозовом введении МТ по сравнению с многодозовым [14].

В метаанализе 7 рандомизированных исследований, в которых сравнивали пациенток, получавших лечение по поводу ВБ с однократным, двукратным или многократным введением МТ, двукратный протокол показал наибольшую эффективность (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,1–3). Также двукратный протокол оказался более эффективным у пациенток с уровнем ХГЧ > 3000 мМЕ/мл (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,5–6,8) и с размером плодного яйца более 2 см (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,2–6,9) [39].

Большинству пациенток с трубной беременностью бывает достаточно введения одной дозы МТ. Приблизительно у 15–20% женщин потребуется введение второй дозы препарата, и менее 1% будут нуждаться в трех и более дозах [13, 14, 37].

Возможность медикаментозного лечения женщин с внематочной интерстициальной беременностью остается спорной, а его эффективность определяется сроком гестации и уровнем ХГЧ. Предпочтение отдается двухдозовому протоколу [40].

В табл. 1 представлены варианты медикаментозной терапии ВБ.

Согласно однодозовому протоколу в 1-й день терапии проводится измерение уровня ХГЧ и вводится МТ в дозе из расчета 50 мг/м² площади поверхности тела [42]. Между 1 и 4-м днями наблюдается умеренное повышение уровня ХГЧ в связи с его продолжающейся продукцией синцитиотрофобластом [43], поэтому измерять уровень ХГЧ в этот промежуток времени нецелесообразно. На 4 и 7-й день повторно определяется концентрация ХГЧ. При ее снижении менее 15% от исходного показателя вводится вторая доза МТ (50 мг/м² внутримышечно).

После 7-го дня анализ уровня ХГЧ проводится еженедельно. Если с 7 по 14-й день снижение ХГЧ происходит более чем на 15%, то продолжается еженедельный контроль до тех пор, пока уровень не снизится до неопределяемого. Обычно концентрация ХГЧ снижается ниже 15 мМЕ/мл к 35-му дню от первой инъекции МТ [44].

Таблица 1. Протоколы медикаментозной терапии ВБ [10, 14, 39, 41]**Table 1. Ectopic pregnancy drug therapy protocols [10, 14, 39, 41]**

День лечения	Однодозовый протокол	Двухдозовый протокол	Многодозовый протокол
1	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 50 мг/м ² внутримышечно	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 50 мг/м ² внутримышечно	• Измерить уровень ХГЧ • ввести 1 дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно
2	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
3	–	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от исходного – ввести повторно МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥ 15% от исходного – динамика ХГЧ 1 раз в неделю.
4	• Измерить уровень ХГЧ	• Измерить уровень ХГЧ • повторно ввести МТ 50 мг/м ² внутримышечно	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
5	–	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от уровня 3–5-го дня – ввести третью дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥ 15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
6	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
7	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 4–7-го дня – ввести вторую дозу МТ 50 мг/м ² внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥ 15% от 4–7-го дня – контроль 1 раз в неделю.	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 4–7-го дня – ввести третью дозу МТ 50 мг/м ² внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥ 15% – контроль 1 раз в неделю	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 5–7-го дня – ввести четвертую дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥ 15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
8	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
11	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 7–11-го дня – ввести четвертую дозу МТ 50 мг/м ² внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥ 15% от 7–11-го дня – контроль 1 раз в 7 дней	–
14	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 7–14-го дня – повторная доза МТ 50 мг/м ² внутримышечно. Снижение ХГЧ ≥ 15% – динамика уровня 1 раз в неделю	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 11–14-го дня – хирургическое лечение. Снижение ХГЧ ≥ 15% от 11–14-го дня – контроль 1 раз в 7 дней	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 7–14-го дня – ввести пятую дозу МТ 1 мг/кг внутримышечно или внутривенно. Снижение ХГЧ ≥ 15% – динамика ХГЧ 1 раз в неделю
15	–	–	• Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно
21	• Измерить уровень ХГЧ. Если введено 3 дозы и снижение ХГЧ < 15% от 14–21-го дня – хирургическое лечение	–	• Измерить уровень ХГЧ. Снижение ХГЧ < 15% от 14–21-го дня – хирургическое лечение

Двухдозовый протокол предназначен для пациенток с внематочной трубной беременностью, у которых уровень ХГЧ > 3000 мМЕ/мл и/или размер плодного яйца > 2 см (см. табл. 1). В такой ситуации МТ в дозе 50 мг/м² вводится в 1 и 4-й дни, а контроль уровня ХГЧ проводится в 1, 4 и 7-й день. Если на 7-й день уровень ХГЧ снижается более чем на 15% по сравнению с предыдущим измерением, лечение прекращается и начинается фаза наблюдения с еженедельным измерением уровня ХГЧ до неопределяемого значения. Если уровень ХГЧ в сыворотке снижается < 15%, то третья доза МТ может быть введена на 7-й день, а уровень ХГЧ повторно оценивается на 11-й день. Четвертая доза МТ может быть введена на 11-й день при недостаточном снижении уровня ХГЧ с последующим его контролем на 14-й день. Если сохраняется недостаточное снижение уровня ХГЧ, следует провести оперативное лечение.

Для пациенток с интерстициальной беременностью возможно применение многодозового протокола введения МТ по 1 мг/кг в сутки внутримышечно или внутривенно (максимальная доза 100 мг) в 1, 3, 5 и 7-й дни и Лейковорина внутримышечно на 2, 4, 6 и 8-е сутки [41]. Уровень ХГЧ оценивается в 1, 3, 5 и 7-й день. Если уровень ХГЧ снижается более чем на 15% от предыдущего, лечение прекращают и начинают фазу наблюдения.

Фаза наблюдения состоит из еженедельных измерений уровня ХГЧ в крови. Если показатель ХГЧ снижается < 15% от предыдущего, вводится дополнительная доза МТ из расчета 1 мг/кг внутримышечно, а на следующий день вводится

Лейковорин 0,1 мг/кг внутримышечно. Уровень ХГЧ необходимо отслеживать до тех пор, пока он не станет неопределяемым. В одном исследовании средняя продолжительность наблюдения до достижения неопределяемых уровней ХГЧ составила 43 ± 64 дня [44, 45].

На фоне консервативного лечения ВБ МТ все пациентки должны придерживаться следующих рекомендаций [10]:

- соблюдать половой покой до момента получения отрицательного результата ХГЧ;
- исключить интенсивные физические нагрузки из-за теоретического риска разрыва маточной трубы;
- ограничить время пребывания на солнце для снижения риска развития дерматита на фоне применения МТ;
- исключить прием витаминов, содержащих фолиевую кислоту;
- исключить применение нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающих почечную экскрецию МТ. При развитии болевого синдрома возможно применение ацетаминофена.

Комбинированная лекарственная терапия ВБ

В настоящее время продолжают поиск и разработка вариантов медикаментозного лечения ВБ. Опубликованы данные о комбинированном применении МТ с мифепристоном и гекситинином.

Метаанализ трех рандомизированных исследований включил 442 пациентки с внематочной трубной беременностью, получавших однодозовую схему терапии МТ и

комбинированное лечение МТ с мифепристоном (600 мг). Значимых различий в эффективности терапии и в частоте хирургического лечения не выявлено [46].

Гефитиниб избирательно ингибирует тирозинкиназный домен рецептора эпидермального фактора роста, экспрессия которого повышена в цитотрофобласте и в опухолевых клетках (немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы). Предварительное исследование эффективности комбинации МТ с гефитинибом при лечении ВБ показало большую скорость снижения уровня ХГЧ по сравнению с монотерапией МТ [47, 48].

Выжидательная тактика при ведении пациенток с ВБ

Выжидательная тактика остается методом выбора только для небольшой части пациенток и возможна при низком уровне ХГЧ (≤ 200 МЕ/мл), бессимптомном течении, подписанном информированном согласии, высокой комплаентности и доступности медицинской помощи.

Ключевыми моментами для выбора выжидательной тактики являются отсутствие жалоб, низкий уровень ХГЧ (≤ 200 МЕ/мл) и/или его снижение на 10% от исходного показателя при динамическом наблюдении [49–51]. Выжидательная тактика оправдана на самых ранних сроках гестации, когда невозможно дифференцировать внематочную от развивающейся маточной беременности малого срока.

Во французском популяционном исследовании 843 женщин с выжидательной тактикой ведения ВБ разрыв маточной трубы произошел у 18% [51]. При этом средняя частота разрыва маточной трубы при лечении МТ составляет от 7 до 14% [52].

Уровень ХГЧ должен быть определяющим в выборе тактики ведения пациенток. При его значении менее 1500 МЕ/мл спонтанное разрешение беременности происходит в 79% случаев, а риск разрыва маточной трубы возрастает на 0,12% на каждую единицу увеличения ХГЧ [49, 53, 54].

Бессимптомным пациенткам с ВБ, медленной динамикой снижения или стабилизацией уровня ХГЧ в двух последовательных измерениях целесообразно провести лечение МТ.

Критерием эффективности выжидательной тактики является достижение неопределяемого уровня ХГЧ (менее 5–10 МЕ/мл), отсутствие осложнений, необходимости применения МТ или оперативного лечения. Согласно ряду исследований эффективность метода составляет от 47 до 100% [49, 53, 55] и сопоставима с терапией МТ [49, 54, 56].

В одном рандомизированном исследовании, включившем 80 пациенток с внематочной трубной беременностью и уровнем ХГЧ < 1500 МЕ/мл, назначен МТ (50 мг/м²) или плацебо [54]. В результате не выявлено существенных различий в скорости снижения ХГЧ (МТ 83%, плацебо 76%) и в среднем времени до разрешения беременности (18 дней против 14 дней). Хирургическое вмешательство выполнено у 24% женщин с выжидательной тактикой и у 17% с МТ [54].

В другом исследовании ($n=73$) с аналогичным дизайном пациенткам проводилась терапия МТ в дозе 1 мг/кг массы тела (максимальная доза 100 мг) или выжидательная тактика [53]. Медиана ХГЧ составила 535 МЕ/мл в группе МТ и 708 МЕ/мл – в группе ожидания. Скорость снижения уровня ХГЧ оказалась выше при начальной терапии МТ (76% против 59%), но медиана времени до достижения неопределяемого уровня ХГЧ являлась сопоставимой в обеих группах (МТ – 34 дня, выжидательная тактика – 38 дней). В группе с выжидательной тактикой 28% пациенток переведены на терапию МТ, а в 13% случаев потребовалось оперативное лечение. В группе с терапией МТ 22% женщин

потребовалось повторное введение препарата и в 2% (1/41) выполнено оперативное лечение [57].

В литературном обзоре исследований, включивших 877 пациенток с выжидательной тактикой ведения ВБ, у 69% наступило спонтанное ее разрешение [58, 59]. Проведенная в последующем гистеросальпингография показала, что проходимость пораженной маточной трубы сохраняется у 93% пациенток, а частота наступления маточной беременности варьирует от 63 до 88% [60, 61].

Заключение

В Российской Федерации с 2021 г. действует клинический протокол «Внематочная (эктопическая) беременность». Согласно ему по решению врачебной комиссии пациенткам, заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, может быть предложен вариант консервативного лечения с применением МТ.

Кандидатами для лечения МТ являются гемодинамически стабильные женщины с уровнем β -ХГЧ до 5000 МЕ/л при отсутствии ультразвуковых признаков сердечной деятельности у эмбриона и готовности пациентки к последующему наблюдению.

Предпочтение отдается однократному протоколу, эффективность которого превышает 85%. Дополнительное введение МТ требуется 15% пациенток, а хирургическое лечение в связи с неэффективностью медикаментозного проводится в среднем в 10% случаев.

Выжидательная тактика возможна при уровне β -ХГЧ менее 1000 МЕ/л и только у бессимптомных пациенток. Рекомендовано повторное исследование уровня ХГЧ через 48 ч с дальнейшим решением вопроса о лечении консервативным или оперативным путем.

Имеющиеся данные указывают на то, что МТ является эффективной и безопасной альтернативой хирургическому лечению ВБ. Результаты большинства опубликованных работ свидетельствуют о высокой эффективности применения МТ с минимальным риском развития побочных эффектов.

Разработанные одно-, двух- и многодозовые схемы введения МТ позволяют применять протокол в различных клинических ситуациях. Критерием выбора схемы введения препарата является уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови.

Приоритетным направлением современного здравоохранения является сохранение репродуктивного здоровья женщин. В связи с этим применение консервативной тактики лечения пациенток с ВБ позволяет не только избежать хирургического вмешательства и связанных с ним осложнений, но и обеспечить анатомическую и функциональную сохранность органов женской репродуктивной системы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.Э. Доброхотова – формулирование задачи; Е.И. Боровкова, Т.Н. Белоусова, Н.И. Соваев, В.Д. Егорушкина, А.Д. Кладницкая, А. Ермакова – сбор материала и написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu.E. Dobrokhotova — problem formulation; E.I. Borovkova,

T.N. Belousova, N.I. Sovaev, V.D. Egorushkina, A.D. Kladnitskaya, A. Ermakova – collecting data and writing the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J.* 2002;6:227.
- Справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2019; с. 30 [Spravochnik Ministerstva zdравookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2019; p. 30 (in Russian)].
- Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1052.
- Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115:495.
- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population. 2004–2008. *Fertil Steril.* 2014;102:1671.
- Mann LM, Kreisel K, Llata E, et al. Trends in Ectopic Pregnancy Diagnoses in United States Emergency Departments. 2006–2013. *Matern Child Health J.* 2020;24:213.
- Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women. 2004–2008. *Hum Reprod.* 2016;31:666.
- Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstet Gynecol.* 2011;117:837.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1479.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:638.
- Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:261.
- Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007;87:481.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999;341:1974.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101:778.
- Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, et al. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:181.
- Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod.* 2002;17:2585.
- Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:411.
- Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2005;24:591.
- Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1192.
- Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril.* 2004;82:137.
- Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89:301.
- Levine Y, Yahav L, Schwarzman P, et al. The correlation between endometrial thickness and the criteria for MTX treatment for ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41:1230.
- Fang T, Chen M, Yu W, et al. The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:102072.
- Hoyos LR, Malik M, Najjar M, et al. Morbid obesity and outcome of ectopic pregnancy following capped single-dose regimen methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:375.
- Levin G, Meyer R, Dior U, et al. Outcome of methotrexate treatment for ectopic pregnancies among obese women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;101790.
- Mol F, Mol BW, Ankum WM, et al. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008;14:309.
- Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95:407.
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril.* 1998;70:511.
- Grimes DA. Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:92.
- Oriol B, Barrio A, Pacheco A, et al. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008;90:1579.
- Wiser A, Gilbert A, Nahum R, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online.* 2013;26:449.
- Gay C, Perrin J, Courbiere B, et al. Impact of salpingectomy for ectopic pregnancy on the ovarian response during IVF stimulation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48:727.
- Ohannessian A, Loundou A, Courbiere B, et al. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:1949.
- Strauss JF, Williams CJ. The ovarian life cycle. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th ed., Strauss JF, Barbieri RL (Eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2004; p. 213.
- Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2009;27:85.
- Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, et al. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril.* 2019;112:112.
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1844.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD000324.
- Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, et al. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:95.
- Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG.* 2004;111:1283.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e91.

42. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1759.
43. Natale A, Candiani M, Barbieri M, et al. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117:87.
44. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998;92:989.
45. Tang A, Baartz D, Khoo SK. A medical management of interstitial ectopic pregnancy: a 5-year clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:107.
46. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27851.
47. Nilsson UW, Johns TG, Wilmann T, et al. Effects of gefitinib, an epidermal growth factor receptor inhibitor, on human placental cell growth. *Obstet Gynecol.* 2013;122:737.
48. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, et al. Combination gefitinib and methotrexate compared with methotrexate alone to treat ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:745.
49. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;88:775.
50. Webster K, Eadon H, Fishburn S, et al. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;367:l6283.
51. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. National Institute for Health Care Excellence. April. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/Recommendations#management-of-miscarriage>. Accessed: 03.03.2021.
52. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:440.
53. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013;28:60.
54. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:171.
55. van Mello NM, Mol F, Adriaanse AH, et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2008;8:10.
56. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, et al. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:939.
57. van Mello NM, Mol F, Hajenius PJ, et al. Randomized comparison of health-related quality of life in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:1.
58. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:461.
59. Dooley W, De Braud L, Memtsa M, et al. Physical resolution of tubal ectopic pregnancy on ultrasound imaging following successful expectant management. *Reprod Biomed Online.* 2020;40:880.
60. Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, et al. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med.* 2000;45:803.
61. Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, et al. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:988.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

Лейомиома матки в педиатрической популяции: обзор литературы

З.Х. Кумыкова^{✉1}, З.К. Батырова¹, Т.Г. Диланян¹, А.И. Турчинец^{1,2}, Е.В. Уварова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Миома матки – наиболее распространенная доброкачественная неопластическая опухоль матки, встречающаяся у подростков с частотой менее 1%. По литературным данным, у 87,5% юных пациенток, как правило, имеют место разнообразные симптомы, наиболее частыми из которых являются аномальное маточное кровотечение, анемизирующее больную, боли в животе, увеличение живота в объеме. Постановка диагноза у девочек-подростков может быть затруднена по причине редкости у данного контингента больных, а также наличия некоторых ограничений при эхографическом исследовании, выполняемом, как правило, трансабдоминальным доступом, особенно при больших размерах образования. Методы лечения миом у женщин хорошо известны и достаточно широко описаны в клинических рекомендациях, варьируя от хирургических до медикаментозных, однако не стандартизированы для педиатрической популяции. В настоящее время в литературе описано не более 25 клинических наблюдений, что указывает на важность накопления и анализа клинических данных с целью выработки оптимального клинического подхода, направленного на сохранение репродуктивной функции у таких больных.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома матки, девочки-подростки

Для цитирования: Кумыкова З.Х., Батырова З.К., Диланян Т.Г., Турчинец А.И., Уварова Е.В. Лейомиома матки в педиатрической популяции: обзор литературы. Гинекология. 2023;25(4):442–446. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202552

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Uterine leiomyoma in the pediatric population: literature review

Zaira Kh. Kumyukova^{✉1}, Zalina K. Batyrova¹, Tamara G. Dilanyan¹, Anna I. Turchinets^{1,2}, Elena V. Uvarova^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Uterine fibroids are the most common benign neoplastic tumor of the uterus, occurring in adolescents with a frequency of less than 1%. According to literature data, 87.5% of young patients, as a rule, have a variety of symptoms, the most frequent of which is abnormal uterine bleeding, anemizing the patient, abdominal pain, abdominal enlargement in volume. Diagnosis in adolescent girls may be difficult, due to the rarity, as well as the presence of some limitations in the echographic examination performed, as a rule, by transabdominal access. Methods of treating leiomyomas in women are well known and are widely described in clinical guidelines ranging from surgical to medicinal, however, they are not standardized for the pediatric population. Currently, no more than 25 clinical observations have been described in the literature, which indicates the importance of accumulating clinical data in order to develop an optimal clinical approach aimed at preserving reproductive function in such patients.

Keywords: uterine myoma, leiomyoma, adolescents

For citation: Kumyukova ZKh, Batyrova ZK, Dilanyan TG, Turchinets AI, Uvarova EV. Uterine leiomyoma in the pediatric population: literature review. Gynecology. 2023;25(4):442–446. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202552

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кумыкова Заира Хасановна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumyukova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Диланян Тамара Геворговна – ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: toma-di@yandex.ru

Турчинец Анна Ильинична – аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Ponomarevaanna28@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4478-9133

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), президент Ассоциации детских и подростковых гинекологов. E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

[✉]**Zaira Kh. Kumyukova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumyukova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Zalina K. Batyrova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Tamara G. Dilanyan – Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: toma-di@yandex.ru

Anna I. Turchinets – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Ponomarevaanna28@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4478-9133

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Лейомиома матки – доброкачественное новообразование, которое происходит из гладкомышечных клеток стенок матки. Это наиболее распространенная доброкачественная опухоль органов малого таза среди женщин репродуктивного возраста, которая выявляется примерно у 20–30% женщин в возрасте от 30 до 50 лет, причем наиболее часто – в периоде менопаузального перехода [1].

Ввиду высокой распространенности заболевания в мировой и отечественной литературе имеется множество работ, посвященных этиологии и патогенезу развития лейомиом, в клинических протоколах подробно описаны методы диагностики и лечения, которые продолжают совершенствоваться в соответствии с развитием лабораторно-инструментальных методов исследования и расширением хирургических возможностей. Однако в настоящее время все опубликованные клинические рекомендации применимы ко взрослым пациентам старше 18 лет [2]. Подобные ограничения продиктованы крайне редкой встречаемостью лейомиомы у детей и подростков: по данным мировой литературы, с 1969 по 2022 г. в этой возрастной группе зарегистрировано и описано всего 25 случаев заболевания [3]. В то же время, учитывая низкий охват диспансерными осмотрами девочек врачами акушерами-гинекологами, исключение из клинических проявлений заболевания таких симптомов, как бесплодие и невынашивание беременности, характерных для пациентов более старшего репродуктивного возраста, а также возможное бессимптомное течение заболевания, можно предположить недостаточную диагностику лейомиом у пациенток детского и подросткового возраста [4, 5]. К тому же высокая распространенность аномальных маточных кровотечений пубертатного периода, составляющая до 30% всех гинекологических заболеваний девочек-подростков, которая в 60–70% случаев связана с нерегулярной овуляцией в течение первых 3 лет после менархе [6], приводит к низкой настороженности специалистов относительно органической причины маточных кровотечений, что дополнительно затрудняет диагностику даже симптомного течения миомы матки. В свою очередь гиподиагностика миомы матки у подростков приводит к тому, что подростки чаще обращаются к врачу при развитии таких осложнений, как анемия [7–9], внутрибрюшное кровотечение [10], нарушение функции соседних органов [11–13] или при достижении миомой гигантских размеров [3, 5, 14–18], что не только значительно ухудшает качество жизни детей, но и ограничивает возможности их лечения. Кроме того, не все известные методы медикаментозного лечения лейомиомы матки используются в педиатрической практике. Так, например, применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона – гонадолиберина (ГнРГ), доказавших свою эффективность в уменьшении размеров образований при предоперационной подготовке женщин, в соответствии с отечественными протоколами не рекомендовано у пациентов младше 18 лет, за исключением терапии преждевременного полового созревания [19]. Актуальность изучения этиологии, оптимизации своевременной диагностики и подходов к ведению пациентов с лейомиомой матки в данной возрастной когорте также определяется необходимостью сохранения фертильности, предполагающей выполнение органосохраняющего лечения и минимизацию ущерба для репродуктивного здоровья юных пациенток.

Таким образом, изложенное диктует необходимость анализа современных данных зарубежной и отечественной литературы с момента первой публикации в доступных источниках в отношении миомы матки у детей, а также современных иммуногистохимических и молекулярно-ге-

нетических методов диагностики для уточнения патогенетических механизмов ее развития и усовершенствования подходов к консервативной терапии.

В подростковом возрасте частота встречаемости лейомиомы матки составляет менее 1%, а средний возраст пациентов в этой возрастной группе оценивается примерно в 15 лет [1, 3]. Возраст самого младшего пациента, о котором сообщили N. Kumura и соавт. в 2020 г., – всего 12 лет при наступлении менархе в 11 лет [20]. Несмотря на то, что в настоящее время нет ни одного сообщения о выявлении заболевания в препубертатном периоде, описано 2 случая обнаружения миомы матки при аутопсии детей в возрасте 1 и 8 лет [21, 22].

На сегодняшний день продолжают изучаться этиология и сложные механизмы патогенеза заболевания. Считается, что это моноклональная опухоль, происходящая из одной клетки, которая трансформировалась и стала неопластической. Активно обсуждается наследственный фактор развития лейомиом: почти у 1/2 пациентов наблюдаются хромосомные аномалии [23]. Доказано, что рост миомы стимулируется высокой экспрессией эстрогенов и прогестероном, что подтверждается увеличением их распространенности с репродуктивным возрастом женщин и снижением в постменопаузе. Ввиду отсутствия длительной эстрогенизации от менархе до манифестации заболевания у подростков в последних публикациях предположено дополнительное экзогенное поступление эстрогенов: S. Barahmeh и соавт. (2023 г.) описывают повышенное потребление девочкой с миомой матки мяса цыплят-бройлеров [3].

Первая в мире публикация, описывающая выявление миомы матки у подростка, принадлежит A. Wisot и соавт. (1969 г.), которые описали органосберегающую миомэктомию у пациентки 13 лет с массивным маточным кровотечением [24]. Спустя 17 лет, в 1986 г., C. de Rooy и соавт. представили клиническое наблюдение пациентки 15 лет с картиной острого живота, внутрибрюшным кровотечением и развитием геморрагического шока. При лапаротомии обнаружено образование, исходящее из миометрия задней стенки матки с припаянным к нему большим сальником [10].

Среди проанализированных нами источников большинство девочек-подростков предъявляли жалобы, связанные с течением заболевания: аномальное маточное кровотечение – в 12 случаях, тазовая боль – в 10 случаях, увеличение размеров живота – в 8 случаях, боль в спине – в 2 случаях. Описано 3 случая развития ишурии, гидронефроза и гидроуретера, обусловленных компрессией мочевыводящих путей образованием больших размеров [11–13], также 3 случая развития анемии, из которых 2 потребовали гемотрансфузии [7–9]. Кроме того, описан клинический случай пролабирования опухоли через цервикальный канал во влагалище у пациентки 16 лет с жалобами на появление новообразования в промежности [25].

Диагностика миомы матки в данной возрастной когорте не отличается от таковой у взрослых пациентов: «золотым стандартом» является ультразвуковое исследование органов малого таза [2]. Лейомиома визуализируется как гетерогенное гипоехогенное образование, которое может включать кальцификацию, кистозные участки дегенерации или некроза. Магнитно-резонансная томография является дополнительным методом диагностики, позволяющим определить точную локализацию, размеры и количество образований, что особенно важно перед оперативным вмешательством для выбора объема и доступа. Миометрий лейомиомы имеет интенсивность сигнала от низкой в режиме T2 до промежуточной в T1. Дегенерация миом представ-

лена неоднородной структурой на изображениях магнитно-резонансной томографии: гиалиновая визуализируется в виде гипоинтенсивного сигнала в режиме T2, кистозная имеет гиперинтенсивный или варьирующий МР-сигнал в T2 и при дегенеративных изменениях с кровоизлиянием – высокий в T1 [12, 26].

По данным литературы, все пациентки пубертатного возраста успешно перенесли хирургическое лечение миомы матки и лишь в 1 случае у 16-летней девочки с беременностью 22 нед и дегенеративными изменениями в узле проведена симптоматическая терапия с отсутствием сбора последующего катамнеза [27]. Операцией выбора стала органосохраняющая миомэктомия, причем до 2010 г. использовали только лапаротомный доступ (14 случаев), а позже начали проводить лапароскопию (5 случаев) и гистероскопию (2 случая), когда миомы достигали небольших размеров (до 4 см в диаметре). В 1 случае выполнена робот-ассистированная миомэктомия [28]. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений. Только у 1 из прооперированных пациенток по данным последующего наблюдения вновь выявлена миома матки, когда девушка обратилась с аномальным маточным кровотечением, жалобами на недержание мочи и болью в животе через 6 мес после проведения гормональной терапии прогестаген-содержащим препаратом с целью подавления стимуляции роста новых образований [28].

В статье Y. Gong и соавт. 2021 г. пациентке 19 лет с множественной миомой матки (узлы диаметром до 2,8 см) проведена операция с использованием техники единого лапароскопического доступа – SILS (Single Incision Laparoscopic Surgery). Авторы объясняют выбор этой методики минимально выраженным послеоперационным болевым синдромом и лучшим косметическим эффектом [29].

Альтернативные методы органосохраняющего хирургического лечения, такие как эмболизация маточных артерий или высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, показавшие высокую эффективность у женщин старше 18 лет, не апробированы в лечении миомы матки в педиатрической практике [4]. В настоящее время зарегистрирован только 1 случай применения эмболизации маточных артерий у 12-летней девочки с коагулопатией и профузным маточным кровотечением, оказавшейся эффективной в терапии у данной пациентки [30].

Во всех изученных случаях диагноз лейомиомы подтверждался при гистологическом исследовании. В нескольких опубликованных статьях ввиду неясной гистологической картины дифференциальную диагностику проводили с лейомиосаркомой и эндометриальной стромальной саркомой [4, 9, 10]. De Rooi и соавт. (1986 г.) описывают случай, когда при гистологическом исследовании первоначально выявляли низкодифференцированную лейомиосаркому, а после другая группа патологов все же подтверждала лейомиому без признаков озлокачествления. В одном из случаев опухоль диаметром 30 см изначально интерпретирована как новообразование яичника, и только во время лапаротомии установили диагноз миомы матки [10]. Случай, когда опухоль проросла через шейку матки, дифференцирован с ботриоидной рабдомиосаркомой, которая является наиболее распространенной саркомой у детей до 10 лет [25]. В 2014 г. Y. Kayadibi и соавт. описывают образование огромных размеров и его близкое расположение к правому яичнику, которое ошибочно диагностировали как дисгерминому [12]. В 2011 г. выявлен случай сочетания лейомиомы матки и зрелой кистозной тератомы левого яичника у пациентки 15 лет [31].

В работах последних лет показана роль и значимость генетической диагностики в определении патогенеза развития миомы матки, прогнозировании рецидивов и возможности использования консервативного лечения. Наиболее частые хромосомные изменения в клетках миом происходят в хромосомах 1, 6, 7, 12, 14 и X-хромосоме. Так, в единственном клиническом случае рецидивизирующей лейомиомы у пациентки 14 лет на фоне приема гормональных препаратов при цитогенетическом исследовании резецированной опухоли обнаружена транслокация между хромосомами 12 и 14 [23, 28].

Подробно изучены ключевые гены и их мутации в лейомиоме: *MED12* и *HGMA2* (наиболее часто встречающиеся гены, мутации в которых приводят к развитию миомы), *FH* (мутация в этом гене чаще встречается в раннем возрасте), а также иммуногистохимические маркеры: Ki-67 (маркер пролиферации), p16 и p53 (супрессоры опухолевого роста), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF – участвует в опухолевом ангиогенезе), трансформирующий фактор роста (ТФР-β – один из ключевых цитокинов, ассоциированных с миомой), PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток, потенциальный маркер пролиферации), PNH3 (фосфогистон H3, прогностический маркер лейомиосаркомы), Bcl-2 (внутриклеточный белковый фактор, регулирующий апоптоз) [32, 33].

В отечественных и зарубежных исследованиях последних лет найдены новые иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры, представляющие интерес, например гены-супрессоры опухоли *HPGT* и *TES*, высоко экспрессирующиеся в миоме [34], locus *LIN28B*, ассоциированный с возрастом наступления менархе [35], гены *CAPRIN1*, *DCN* и *AHR*, влияющие на клеточный цикл и супрессию опухоли [36].

По данным одной из последних публикаций А. Machado-Lopez и соавт. (2021 г.), большой интерес вызывает участие сигнальных путей в патогенезе миомы матки, так как с помощью них существует возможность интеграции новых терапевтических подходов. Например, активация канонического сигнального пути Wnt/β-катенин в лейомиоме стимулирует пролиферацию и функцию стволовых клеток, а его ингибирование снижает клеточный рост. Витамин D₃ может использоваться в качестве ингибитора Wnt/АКТ/Т/β-катенина для уменьшения роста и пролиферации лейомиомы. Гиперактивация внутриклеточного сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR в лейомиоме, главными компонентами которого являются киназы фосфатидилинозитол-3 (PI3K), АКТ и mTOR, ассоциирована с ростом и развитием опухоли через гены *GSK3*, *PTEN*, *AKT*, *CCND2* и *P27* [37]. Ингибирование этого пути широко используется в клинической практике, например в качестве аналогов ГнРГ [2]. ТФР-β контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку миометрия. Высокая экспрессия этого фактора и модификация его сигнального пути встречаются в клетках лейомиомы. Применение аналогов ГнРГ и улипристала ацетата уменьшает рост лейомиом путем влияния на сигнальный путь ТФР-β [37]. Однако в настоящее время не доказана безопасность применения улипристала ацетата и эффективность использования аналогов ГнРГ у пациенток с миомой матки младше 18 лет [4].

В последние годы апробируются методики генной терапии в отношении лечения миомы, но эффективные способы ее доставки в клетки-мишени пока не нашли. По данным некоторых авторов, аденовирусный вектор показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности в виде доставки генов в клетки лейомиомы матки. Также предлагается использовать метод суицидной генной терапии при

помощи трансфекции опухолевых клеток миомы геном тимидинкиназы вируса простого герпеса [33, 38].

Разрабатываются новейшие технологии редактирования генома с использованием CRISPR/Cas9 – метода, основанного на применении таргетных наночастиц и секвенировании одиночных клеток [37], которые в будущем позволят усовершенствовать терапевтические подходы к лечению.

В исследовании Н.М. Тоноян и соавт. 2022 г. проанализированы 2 группы пациенток со средним возрастом 38–40 лет с впервые выявленной миомой матки и с рецидивом заболевания. Получены данные иммуногистохимического исследования и сделаны следующие выводы: ген-супрессор роста опухолей p53 не является основным в патогенезе лейомиомы, а уровни маркеров Ki-67, VEGF, ER, PGR, p16 в миоматозных узлах выше у 2-й группы пациенток с рецидивом миомы, чем у 1-й, и являются потенциальными маркерами рецидивирования [39].

По данным проанализированной литературы, у детей иммуногистохимическое исследование миомы проведено только в 2 случаях: у пациентки 16 лет с множественной миомой матки [26] и пациентки 15 лет с гидронефрозом [12]. Данные исследования выявили экспрессию гладкомышечного актина и десмина в одном случае и низкий уровень индекса маркера пролиферации Ki-67 (0,1%) в клетках лейомиомы во втором случае.

Таким образом, лейомиома матки остается актуальной проблемой, существенно влияющей на жизнь не только женщин репродуктивного возраста, но также и девочек-подростков, так как нередко на начальных этапах развивается бессимптомно, а на момент обращения к врачу достигает больших размеров, вызывая клинически значимую симптоматику в виде аномальных маточных кровотечений и тазовой боли. Все возрастающий интерес у ученых вызывает молекулярно-генетическая диагностика, поскольку она позволяет приблизиться к пониманию развития лейомиомы матки, выявить новые геномные и иммуногистохимические маркеры, а также интегрировать терапевтические подходы, в том числе использовать возможности генной терапии и органосохраняющее лечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. З.Х. Кумыкова – концепция, сбор и обработка материала, написание текста; З.К. Батырова – сбор и обработка материала, редактирование; Т.Г. Диланян – сбор и обработка материала, написание текста; А.И. Турчинец – написание текста; Е.В. Уварова – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Z.Kh. Kумыkova – concept, collection and processing of material, writing the text; Z.K. Bатыrova – collection and processing of material, editing; T.G. Dilanyan – collection and processing of material, writing the text; A.I. Turchinets – writing the text; E.V. Uvarova – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Murphy CA, Zarudskaya O, Kakish C, et al. Uterine Fibroid in a 16-Year-Old Adolescent Managed with a Fertility-Sparing Approach: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(3):427-31. DOI:10.1016/j.jpaga.2020.12.016
2. Федеральные клинические рекомендации: миома матки. М., 2022 [Federal'nyie klinicheskie rekomendatsii: mioma matki. Moscow, 2022 (in Russian)].
3. Barahmeh S, Shrateh ON, Jobran AWM, et al. Rare clinical entity of huge leiomyoma uteri in a 17-year-old adolescent managed with a fertility-sparing procedure: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2023;107:108367. DOI:10.1016/j.ijscr.2023.108367
4. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, et al. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015;15:4. DOI:10.1186/s12905-015-0162-9
5. Лисицына О.И., Хащенко Е.П., Кюрдзиди С.О., и др. Лейомиома матки больших размеров: обзор литературы и клиническое наблюдение у девочки 16 лет. *Акушерство и гинекология.* 2021;9:180-8 [Lisitsyna OI, Khashchenko EP, Kyurdzidi SO, et al. Large uterine leiomyoma: a literature review and a clinical case report of a 16-year-old girl. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;9:180-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.9.180-188
6. Проект федеральных клинических рекомендаций: аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. М., 2021 [Proiekt federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii: anomal'nyie matochnyie krvotечения v pubertatnom periode. Moscow, 2021 (in Russian)].
7. Prokai D, Willson E. Large Prolapsing Uterine Fibroid and Severe Anemia in a Teenager: A Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(2):226-7. DOI:10.1016/j.jpaga.2019.02.080
8. Khorrami H, Rackow W. Hysteroscopic resection of a symptomatic uterine leiomyoma in an adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(5):e111-4.
9. Morad NA, El-Said MM. Cellular uterine myoma causing vaginal bleeding in a 15-year-old girl. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 1993;33(2):211-3.
10. De Rooy CG, Wiegerinck MA. A 15-year-old girl with an expansively growing tumour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;22(5-6):373-7. DOI:10.1016/0028-2243(86)90128-0
11. Heimer G, Axelsson O, Johnson P. Uterine myoma causing uremia in a 15-year-old girl. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;32(4):247-8.
12. Kayadibi Y, Ozmen E, Emir H, et al. Subserosal leiomyoma of uterus mimicking an ovarian tumor in adolescent patient. *Jpn J Radiol.* 2014;32:48-52.
13. Salehi P, Tyson N. Laparoscopic Myomectomy – Symptomatic Uterine Leiomyoma in a 15-year old adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;5:7. DOI:10.1016/j.jpaga.2016.05.007
14. Martucci C, Crocoli A, Persano G, et al. Uterine leiomyoma in pediatric population: A case report and review of the literature. *Front Pediatr.* 2022;10:1020072. DOI:10.3389/fped.2022.1020072
15. Fitch PK, Rojas SJ, Zamora PJ, et al. Giant uterine leiomyoma in a 14-year-old Mexican adolescent, a rare case of abnormal uterine bleeding. *Case Report. Gynecol Obstet Mex.* 2023;91(07):521-6.
16. Opperman P, Suh M, Abasolo P, Abdessalam S. Giant uterine leiomyoma: Not all pediatric pelvic masses are ovarian. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021;69:101820. DOI:10.1016/j.epsc.2021.101820.
17. Karim T, Patil, Panchal, Basu C. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl. *Open Access Surgery.* 2010;3:13-5. DOI:10.2147/OAS.S9371
18. Nguyen-Duc H. Large uterine fibroma in a 15 year old adolescent. Giant leiomyoma in adolescence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;32(8 Pt. 1):748-50 (in French).
19. Федеральные клинические рекомендации: эндометриоз. М., 2022 [Federal'nyie klinicheskie rekomendatsii: endometrioz. Moscow, 2022 (in Russian)].

20. Kumura NDS, Siarezi S. A Case of a Prolapsed Fibroid in a 12-Year-Old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(1):96-7. DOI:10.1016/j.jpap.2019.08.013
21. Botting AJ, Soule EH, Brown AL Jr. Smooth muscle tumors in children. *Cancer.* 1965;18:711-20. DOI:10.1002/1097-0142
22. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med.* 1996;41(5):316-20.
23. Parker W. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fert Steril.* 2007;87:725-36. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.01.093
24. Wisot AL, Neimand KM, Rosenthal AH. Symptomatic myoma in a 13-year-old girl. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(4):639-41.
25. Taşkin S, Sönmezer M, Kahraman K, Atabekoğlu C. Hysteroscopic resection of uterine submucous leiomyoma protruding through hymen in a 16-year-old adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(3):e77-8. DOI:10.1016/j.jpap.2010.08.001
26. Tsili AC, Lentoudi ED, Argyropoulou MI, et al. Fibromatous uterus in a 16-year-old girl: a case report. *Case Rep Med.* 2010;2010:932762. DOI:10.1155/2010/932762
27. Fields KR, Neinstein LS. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1996;9(4):195-8. DOI:10.1016/S1083-3188(96)70030-X
28. Wright KN, Laufer MR. Leiomyomas in adolescents. *Fertil Steril.* 2011;95(7):e2415-37.
29. Gong YY, George V, Appleton J, et al. Single Incision Laparoscopic Surgery for Leiomyoma in the Adolescent Patient: A Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(4):573-5. DOI:10.1016/j.jpap.2021.02.103
30. Bowkley C, Dubel G, Haas R, et al. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: brief report. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:127-31. DOI:10.1016/j.jvir.2006.10.015
31. Naiditch JA, Milad MP, Rowell EE. Uterine leiomyoma causing menometrorrhagia with a concomitant mature teratoma in a 15-year-old child: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2011;46(10):E33-6.
32. Rubisz P, Ciebia M, Hirnle L, et al. The Usefulness of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Lesions Originating from the Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1136. DOI:10.3390/ijms20051136
33. Egorova A, Shtykalova S, Maretina M, et al. Polycondensed Peptide Carriers Modified with Cyclic RGD Ligand for Targeted Suicide Gene Delivery to Uterine Fibroid Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1164. DOI:10.3390/ijms23031164
34. Adams CL, Dimitrova I, Post MD, G et al. Identification of a novel diagnostic gene expression signature to discriminate uterine leiomyoma from leiomyosarcoma. *Exp Mol Pathol.* 2019;110:104284. DOI:10.1016/j.yexmp.2019.104284
35. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Front Genet.* 2021;11:512940. DOI:10.3389/fgene.2020.512940
36. Yatsenko SA, Mittal P, Wood-Trageser MA, et al. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. *Fertil Steril.* 2017;107(2):457-66.e9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.10.035
37. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8483. DOI:10.3390/ijms22168483
38. Yang Q, Ciebia M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. DOI:10.1210/endrev/bnab039
39. Тоноян Н.М., Козаченко И.Ф., Асатурова А.В., и др. Иммуногистохимические маркеры рецидивирования миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2022;4:123-31 [Tonoyan NM, Kozachenko IF, Asaturova AV, et al. Immunohistochemical markers of uterine myoma recurrence. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;4:123-31 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.4.123-131

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

Особенности вагинальной микробиоты у женщин на различных стадиях постменопаузы

Л.З. Зиганшина[✉], С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Аннотация

Цель. Изучить динамику микробиоты влагалища в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10.

Материалы и методы. После получения добровольного информированного согласия от каждой пациентки и определения соответствия критериям отбора мы провели обследование 139 женщин постменопаузального возраста. Участниц распределили в 3 группы в зависимости от продолжительности постменопаузы в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW+10. Для оценки состояния вагинального микробиома использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном времени Фемофлор 16.

Результаты. После менопаузы у женщин в группе облигатных аэробов *Lactobacillus* spp. и *Enterobacteriaceae* полностью замещались *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., количество которых увеличилось. Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадиях +1a и b эта группа практически в равных долях представлена 5 сообществами микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp.), то на стадии +1c в общей бактериальной массе преобладали всего 3 группы (*G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.). На стадии постменопаузы +2 общую бактериальную массу составляли только 2 группы микроорганизмов: *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp.

Заключение. Таким образом, основным итогом возрастных изменений микробиоты влагалища явилось обеднение состава его микробиома.

Ключевые слова: вагинальная микробиота, постменопауза

Для цитирования: Зиганшина Л.З., Муслимова С.Ю., Сахаутдинова И.В. Особенности вагинальной микробиоты у женщин на различных стадиях постменопаузы. Гинекология. 2023;25(4):447–451. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202381

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of vaginal microbiota in women at different stages of postmenopause

Liana Z. Ziganshina[✉], Sofia Yu. Muslimova, Indira V. Sakhautdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To study the dynamics of the vaginal microflora depending on the postmenopausal stage according to STRAW+10.

Materials and methods. After obtaining voluntary informed consent from each patient and determining eligibility criteria, we conducted a survey of 139 postmenopausal women. Participants were divided into 3 groups depending on the duration of postmenopause in accordance with the stages of aging of the reproductive system STRAW+10. Femoflor 16 real-time polymerase chain reaction was used to assess the state of the vaginal microbiome.

Results. After menopause in women in the group of obligate aerobes *Lactobacillus* spp. and *Enterobacteriaceae* were completely replaced by *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp., which increased in number. A significant depletion of the composition occurred in the group of obligate anaerobes. If at stages +1a and b this group is almost equally represented by 5 communities of microorganisms (*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* and *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp.), then only 3 groups prevailed in the total bacterial mass at the +1c stage (*G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* and *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.). At the postmenopausal stage +2, the total bacterial mass consisted of only 2 groups of microorganisms: *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* and *Peptostreptococcus* spp.

Conclusion. Thus, the main result of age-related changes in the vaginal microflora was the impoverishment of the composition of its microbiome.

Keywords: vaginal microbiota, postmenopause

For citation: Ziganshina LZ, Muslimova SYu, Sakhautdinova IV. Features of vaginal microbiota in women at different stages of postmenopause. Gynecology. 2023;25(4):447–451. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202381

Введение

В современных исследованиях преобладает мнение, что изменение вагинальной микробиоты влияет на здоровье женщин в постменопаузе и в значительной степени про-

воцирует развитие вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, нарушения сексуального здоровья и общего качества жизни [1, 2]. Состав микробиоты – это один из основных признаков биоценоза влагалища по отношению

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зиганшина Лиана Замировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8145-4148

Муслимова Софья Юрьевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sjmus1956@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6060-3055

Сахаутдинова Индира Венеровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: indira2172@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

[✉]Liana Z. Ziganshina – Assistant, Bashkir State Medical University. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8145-4148

Sofia Yu. Muslimova – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: sjmus1956@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6060-3055

Indira V. Sakhautdinova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: indira2172@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

к ее структуре и динамике, включая влияние этнической принадлежности, физиологического статуса влагалища и генетической предрасположенности женщины [3, 4]. В последнее время получены данные, что после менопаузы в таксономическом составе вагинальной микробиоты значительно уменьшается число видов, в основном за счет сокращения таксонов *Lactobacillus*, но при этом увеличивается видовое разнообразие [5]. Выявлены значительные связи между стадией менопаузы и типами бактериальных сообществ [6]. Так, если у женщин в перименопаузе чаще выявлялись типы состояний сообществ CST IV-A или CST *Lactobacillus gasseri*, то в постменопаузе – CST IV-A, CST с преобладанием *Lactobacillus crispatus* [1, 7, 8]. У женщин в постменопаузе с преобладанием *L. gasseri/Lactobacillus jensenii* выявлены самые низкие шансы сухости влагалища (отношение шансов 0,36, 95% доверительный интервал 0,12–1,06) и низкого либидо (отношение шансов 0,28, 95% доверительный интервал 0,10–0,74). [6].

Существует мнение, что снижение количества лактобактерий и преобладание анаэробов приводит к симптомам бактериального вагиноза. Так, при независимой от культуры оценке микробиома влагалища человека *Prevotella* обнаружена как один из доминирующих родов [9, 10]. Получены данные, что изменения в микробиоте, связанные с гормональными изменениями в постменопаузе, аналогичны вагинальному дисбактериозу при воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях, вызванных ВИЧ и вирусом папилломы человека, а также при беременности [11, 12].

Напротив, исследование S. Hillier и R. Lau в 1997 г. показало, что виды лактобацилл и других бактерий, ассоциированных с вагинозом, менее распространены в постменопаузе, чем те, которые обнаружены у женщин фертильного возраста [13]. Только у 6,3% женщин в постменопаузе, не получавших заместительную гормональную терапию, и у 5,4% тех, кто ее получал, выявлен положительный результат на бактериальный вагиноз [14]. Во влагалище возникают некоторые примеры синергетических взаимосвязей, например в случае *Prevotella bivia* и *Gardnerella vaginalis* [15].

Выявлена связь изменений вагинальной микробиоты с изменениями микробиоты мочевыводящих путей и развитием генитоуринарного синдрома после менопаузы [16]. Однако в некоторых исследованиях связь между тяжестью вагинальных симптомов, маркерами воспаления слизистой оболочки и типом микробиоты не найдена [17]. Несомненно, данные о корреляции между менопаузой и микробиомом могут помочь в диагностике вульвовагинальной атрофии и улучшить методы профилактики и лечения заболеваний, связанных с менопаузой [5, 18].

Материалы и методы

С целью изучения изменений вагинальной микробиоты влагалища в зависимости от стадии постменопаузы мы обследовали 139 женщин на различных стадиях постменопаузы по STRAW+10. Все пациентки соответствовали критериям отбора и подписали добровольное информированное согласие. Женщин разделили на 2 сопоставимые группы (основную и контрольную) с целью изучения результатов лечения.

Критерии включения:

- женщины в постменопаузе (не менее 2 лет после аменореи, обусловленной естественной менопаузой), подтвержденной результатами лабораторного определения концентрации фолликулостимулирующего гормона;
- индекс массы тела 35 кг/м² и меньше и 19 кг/м² и больше;
- длительность менопаузы не более 10 лет;

Таблица 1. Распределение женщин по менопаузальному возрасту в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW+10

Table 1. Distribution of women by menopausal age according to the stages of aging of the reproductive system STRAW+10

Стадия постменопаузы по STRAW+10	Число пациенток (n=139), абс. (%)
2 года (+1a, +1b)	14 (9,1)
3–6 лет (+1c)	77 (57,6)
Больше 6 лет (+2)	48 (33,3)

- признаки атрофического вульвовагинита по данным гинекологического осмотра;
- отрицательный результат цитологического исследования на наличие интраэпителиального поражения/неоплазии шейки матки, полученный на скрининге или в период 6 мес, предшествующих скринингу;
- отрицательные результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, выполненных во время скрининга или в течение последних 3 мес;
- отсутствие вредных привычек;
- письменное информированное согласие.

Критерии не включения:

- установленная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата;
- хирургическая менопауза;
- системная менопаузальная гормональная терапия менее чем за 6 мес до скрининга;
- терапия фитоэстрогенами менее чем за 3 мес до скрининга (включая интравагинальное применение);
- местная (интравагинальная) гормональная терапия за 3 мес до включения в исследование;
- использование системных или вагинальных антибиотиков, противогрибковых или антигрибковых лекарственных препаратов менее чем за 1 мес до скрининга;
- сопутствующая патология со стороны органов малого таза: утеровагинальный пролапс 2-й и более высокой степени, маточное кровотечение в постменопаузе или кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе.

Мы распределили женщин не по календарному возрасту, а по этапам в соответствии с системой STRAW+10 (табл. 1).

Перед забором мазков женщин информировали о необходимости соблюдения гигиенических правил. Забор образцов в объеме 1,5 мл проводили одноразовым стерильным зондом с боковой стенки влагалища. Полученный материал анализировали методами статистической обработки в программах Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

Результаты

Анализ изменений состава микробиоты влагалища в зависимости от менопаузального возраста проведен с учетом частоты выявления и соотношения (долей) нормофлоры и условно-патогенных микроорганизмов. Его результаты представлены в табл. 2.

По результатам всех исследований, в обеих группах общая бактериальная масса колебалась от 10⁶ до 10⁸ КОЕ/мл, что соответствовало нормальным значениям. Так как все женщины обследованы до лечения и значимых различий в составе микробиоты у них не отмечено, то оценку проводили по сумме результатов обеих групп. Как в основной, так и в контрольной у женщин со стадией +1a, +1b полностью отсутствовали

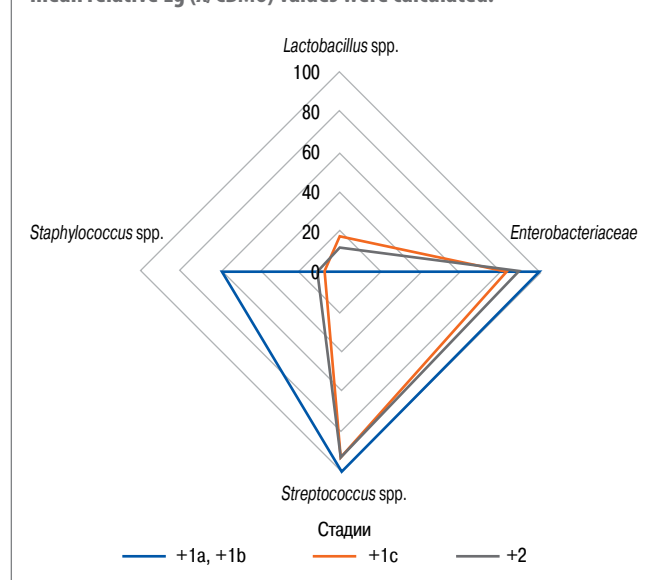
Таблица 2. Состав микробиоты влагалища в зависимости от менопаузального возраста по результатам исследования

Table 2. Composition of vaginal microbiota depending on menopausal age according to the results of the study

	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>G. vaginalis</i> + <i>P. bivia</i> + <i>Porphyromonas</i>	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Основная группа															
+1a, b	0	9	9	3	9	6	0	6	3	6	0	3	0	0	0
	0	100	100	33	100	100	0	66	33	66	0	33	0	0	0
+1c	9	48	54	3	57	3	0	3	6	6	54	51	0	3	0
	15,8	84,2	94,7	5,3	100	5,3	0	5,3	10,5	10,5	94,7	89,5	0	5,3	0
+2	3	30	30	3	33	30	0	30	6	6	30	27	0	3	0
	9,1	90,9	90,9	9,1	100	90,9	0	90,9	18,2	18,2	90,9	81,8	0	9,1	0
Итого	12	87	93	9	99	39	0	39	9	18	84	81	0	6	0
Контрольная группа															
+1a, b	0	8	5	3	5	4	0	2	3	4	3	4	0	0	0
	0	100	62	37	62	50	0	25	37	50	37	50	0	0	0
+1c	4	16	18	2	19	2	0	2	3	3	16	18	0	2	0
	20	80	90	10	95	10	0	10	15	15	80	90	0	10	0
+2	2	13	14	2	14	13	0	13	3	3	13	11	0	2	0
	13,3	86,6	93,3	13,3	93,3	86,6	0	86,6	20	20	86,6	73,3	0	13,3	0

Рис. 1. Изменение состава факультативно-анаэробных микроорганизмов по результатам исследования в зависимости от стадии менопаузального возраста при подсчете средних значений относительного Lg (X/CBM0).

Fig. 1. Changes in the composition of facultative-anaerobic microorganisms according to the stage of menopausal age when mean relative Lg (X/CBM0) values were calculated.



ли лактобактерии. Однако лактобактерии выявлены у 15,8% пациенток со стадией +1c и у 9,1% со стадией +2 в основной группе и у 20 и 13,3% женщин этих же возрастных периодов в контрольной группе. Абсолютный результат несколько ниже нормы – $10^{5,9}$ геном-эквивалентов/мл отмечен во всех случаях. Относительный результат во всех случаях равнялся -1,0 (69–93%), что соответствовало нормальным показателям,

от 10^5 до 10^6 КОЕ/мл, или -0,3–0 (70–100%). Результаты анализа изменения состава факультативно-анаэробных микроорганизмов по Фемофлор 16 в зависимости от менопаузального возраста представлены на рис. 1.

У всех пациенток, в составе вагинальной микробиоты которых присутствовали лактобактерии, факультативные анаэробы представлены только *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., а *Enterobacteriaceae* полностью отсутствовали. Количество *Streptococcus* spp. равнялось $10^{5,6}$, или -0,3 (38–52%), а *Staphylococcus* spp. – $10^{3,1}$ КОЕ/мл, или -2,9 (0,1–0,2%). У женщин, не имевших в составе вагинальной микробиоты лактобактерии, группа факультативных анаэробов представлена полностью *Enterobacteriaceae* в количествах, равных $10 \times 4,4$ КОЕ/мл, или -4,0 (0,1%), что соответствует нормальным значениям – меньше 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, или меньше -3 (0,1%).

Streptococcus spp. и *Staphylococcus* spp. встречались гораздо реже и в более низких количествах: 10^4 КОЕ/мл, или -2,6 (0,2–0,3%), и 103,1 КОЕ/мл, или -2,9 (0,1–0,2%), соответственно. Этот уровень обсемененности значительнее соответствует нормальным значениям, которые составляют меньше 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, или меньше -3 (0,1%).

Таким образом, состав облигатных анаэробов во влагалище в зависимости от менопаузального возраста изменялся незначительно. Группа лактобактерий полностью отсутствовала у женщин со стадией +1a и b, но выявлялась у незначительной части пациенток на более поздних стадиях менопаузы. От наличия лактобактерий зависело и соотношение всех прочих микроорганизмов. В подавляющем большинстве наблюдений у женщин всех возрастных групп в постменопаузе облигатно-анаэробная микробиота представлена *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus* spp. Количество *Staphylococcus* spp. резко возрастало к стадии +2. Изменение состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от менопаузального возраста более существенное (рис. 2).

Облигатные анаэробы представлены в основном *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas*. Эта группа микроорганизмов выявлялась у женщин на всех стадиях постменопаузы, и средний относительный логарифмический показатель (lg) превышал 90%. Но если у пациенток на первой и второй стадиях постменопаузы (+1a, b и c) количественный показатель равнялся $10^{8.4}$ КОЕ/мл, или 84–100%, что значительно превышало нормальные показатели, равные 10^5 КОЕ/мл, или от -3 до -2 (0,1–1%), то на стадии +2 у женщин, в составе вагинальной микробиоты которых есть лактобактерии, их количество оказалось ниже и не превышало $10^{3.5}$ КОЕ/мл, или -2,5 (0,3–0,4%).

Доля *Eubacterium* spp. у пациенток со стадией +1a значительно превышала нормальные показатели и колебалась в пределах от $10^{5.8}$ КОЕ/мл, или -0,8 (15–20%), до $10^{7.8}$ КОЕ/мл, или -0,6 (21–29%), значительно снижаясь на стадии +2 до $10^{3.2}$ КОЕ/мл, или -2,7 (0,2–0,2%), у той части женщин, в составе вагинальной микробиоты которых присутствовали лактобактерии.

Частота выявления *Peptostreptococcus* spp. постепенно возрастала к стадии +2 до 86–90%, но не выходила за пределы коридора нормальных значений 10^4 – $10^{4.1}$ КОЕ/мл, или -4,4 (0,1%), – -2,5 (0,3–0,4%). *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* не выявлены ни у одной из обследованных пациенток.

Megasphaera spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. не выявлялись в возрастной группе +1a, к стадии 1b частота их возрастала и количество колебалось в пределах от $10^{5.6}$ КОЕ/мл, или -1,0 (9–13%), до $10^{7.8}$ КОЕ/мл, или -0,5 (24–33%). Но и эти, самые низкие, показатели из всех возрастных групп значительно превышали нормальные значения от -2 до -1 (1–10%). К стадии +2 частота выявления этой группы бактерий снова увеличивалась до 93,3–100%. Параллельно резко возрастала доля этих микроорганизмов в общей бактериальной массе до уровня $10^{7.8}$, или -0,5 (24–33%).

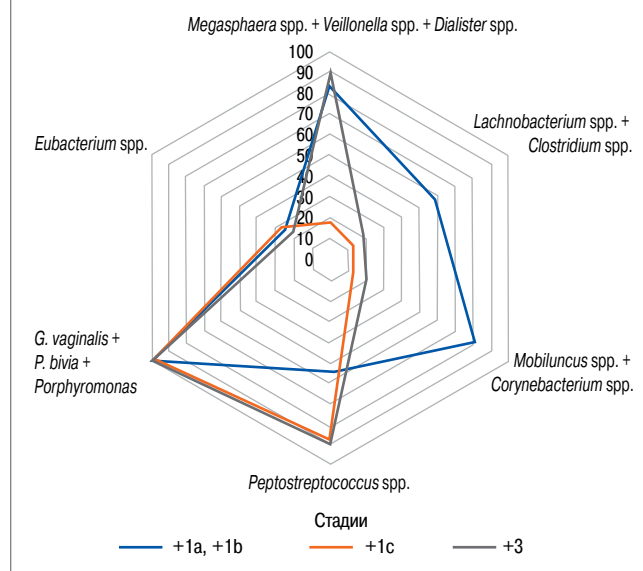
Частота встречаемости и населенность влагалища *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. и *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. в зависимости от стадии менопаузы менялась одинаково. Максимально часто *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. выявлялись только у женщин на первом году постменопаузы (+1a – 33–37%); их количество не изменялось в зависимости от стадии менопаузы и оставалось в диапазоне от $10^{3.5}$, или -3,1 (0,1%), до $10^{7.8}$ или -0,5 (24–33%), демонстрируя максимальные показатели в подавляющем большинстве случаев. Это количество не превышало норму больше -1 (10%). Обсемененность влагалища *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. была несколько ниже и колебалась в пределах от $10^{3.8}$ КОЕ/мл, или -2,7 (0,2–0,2%), до $10^{5.5}$ КОЕ/мл, или -2,8 (0,1–0,2%), что также находилось в пределах нормальных значений от -2 до -1 (1–10%).

Изменение соотношения факультативных анаэробов в зависимости от менопаузального возраста более выражено, чем облигатных анаэробов. Пропорционально количеству лет после менопаузы уменьшалась доля *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. и *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и увеличивалась доля *Peptostreptococcus* spp. Но основным представителем этой группы микроорганизмов у женщин всех групп являлись *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas*. Таким образом, основным итогом возрастных изменений микробиоты влагалища явилось обеднение состава его микробиома.

Из патогенных микроорганизмов во всех возрастных группах выявлены грибы рода *Candida*. Однако возможности исследования не позволяли судить о патогенности и

Рис. 2. Изменение состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от менопаузального возраста при подсчете средних значений относительного Lg (X/CBMO).

Fig. 2. Changes in the composition of obligate-anaerobic microorganisms as a function of menopausal age when mean relative Lg (X/CBMO) values are calculated.



форме *Candida*. Частота их увеличивалась параллельно росту менопаузального возраста – с 33 до 81,8% в основной группе и с 50 до 73,5% в контрольной. Абсолютное их количество во всех случаях равнялось $10^{3.2}$ КОЕ/мл, что несущественно превышало нормальный показатель 10^3 КОЕ/мл.

Заключение

С увеличением менопаузального возраста у всех обследованных женщин происходило обеднение состава вагинальной микробиоты. В группе облигатных аэробов *Lactobacillus* spp. и *Enterobacteriaceae* полностью замещались *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., количество которых увеличивалось.

Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадиях +1a, b эта группа практически в равных долях представлена 5 сообществами микроорганизмов (*G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp.), то на стадии +1c в общей бактериальной массе преобладали 3 группы (*G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.). На стадии постменопаузы +2 основную часть общей бактериальной массы составляли 2 группы микроорганизмов: *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Л.З. Зиганшина – разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; С.Ю. Муслимова – сбор данных, написание статьи; И.В. Сахаутдинова – научная редакция и одобрение финального варианта рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. L.Z. Ziganshina – conceptualization and design of the study, article writing; S.Yu. Muslimova – data collection, article writing; I.V. Sakhautdinova – scientific revision and approval of the final manuscript.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study and publication of the article were realized with the personal funds of the author's team.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол №1 от 17.01.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Bashkir State Medical University (protocol №1 dated 17.01.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/ Reference

- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the Vaginal Microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.05.015
- Godha K, Tucker KM, Biehl C, et al. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):451-5. DOI:10.1080/09513590.2017.1407753
- Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol*. 2018;83(5):371-9.
- Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, et al. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020;12(2):419. DOI:10.3390/nu12020419
- Kim S, Seo H, Rahim MA, et al. Changes in the Microbiome of Vaginal Fluid after Menopause in Korean Women. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31(11):1490-500. DOI:10.4014/jmb.2106.06022
- Shardell M, Gravitt PE, Burke AE, et al. Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(9):1542-50. DOI:10.1093/gerona/glab120
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(11):1321-30. DOI:10.1097/GME.0000000000001236
- Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, et al. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol*. 2019;10:193. DOI:10.3389/fmicb.2019.00193
- Diop K, Dufour JC, Levasseur A, Fenollar F. Exhaustive Repertoire of Human Vaginal Microbiota. *Hum Microb J*. 2019;11:100051. DOI:10.1016/j.humic.2018.11.002
- De Filippis F, Pasolli E, Tett A, et al. Distinct Genetic and Functional Traits of Human Intestinal Prevotella Copri Strains Are Associated With Different Habitual Diets. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):444-53.e3. DOI:10.1016/j.chom.2019.01.004
- de Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, et al. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. *Front Reprod Health*. 2022;3:780931. DOI:10.3389/frph.2021.780931
- Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, et al. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1519-26. DOI:10.1099/jmm.0.000821
- Hillier SL, Lau RJ. Vaginal Microflora in Postmenopausal Women Who Have Not Received Estrogen Replacement Therapy. *Clin Infect Dis*. 1997;25(Suppl. 2):S123-6. DOI:10.1086/516221
- Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Vaginal Flora Changes in Peri- and Postmenopausal Women. *J Clin Microbiol*. 2002;40(6):2147-52. DOI:10.1128/JCM.40.6.2147-2152.2002
- Randis TM, Ratner AJ. Gardnerella and Prevotella: Co-Conspirators in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2019;220(7):1085-8. DOI:10.1093/infdis/jiy705
- Park MG, Cho S, Oh MM. Menopausal Changes in the Microbiome – A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1193. DOI:10.3390/diagnostics13061193
- Mitchell CM, Ma N, Mitchell AJ, et al. Association between postmenopausal vulvovaginal discomfort, vaginal microbiota, and mucosal inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):159.e1-15. DOI:10.1016/j.ajog.2021.02.034
- Auriemma RS, Sciarati R, Del Vecchio G, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:686167. DOI:10.3389/fcimb.2021.686167

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023