

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

# ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



## GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2021 | ТОМ VOL. 23 | № No. 2

CONSILIUM  
MEDICUM

«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, 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, Российское общество акушеров-гинекологов, Москва, Россия

**Савельева Галина Михайловна**, академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 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

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 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: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.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. 2021 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

### ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

## Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocotr.ru](mailto:sales@omnidocotr.ru)

Юлия Агафонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocotr.ru](mailto:subscribe@omnidocotr.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Научный редактор:

Елена Наумова

## Литературные

## редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева, Евгения Аратова

## Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь,  
ул. Московская, 82/13а, к. 14



[gynecology.orscience.ru](http://gynecology.orscience.ru)

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, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 2

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

**Galina M. Savelyeva,** M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, 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

**Vladislav I. Krasnopolsky,** M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

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

**Tatyana E. Belokrinskaya,** 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 №ФЦ77-63961. Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA  
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 15 000 copies. Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.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. 2021.

## PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

**Website:** [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

### Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Yuliya Agafonova  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

**Subscription:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 31b4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

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

**E-mail:** [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)

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

**Science Editor:**  
Elena Naumova

**Literary editors-proofreaders:**  
Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,  
Evgeniia Aratova

**Design and layout:** Sergey Sirotnin

**Printing House:** Tverskoi Pechatnyi Dvor  
82/13a-b14 Moskovskaya st.,  
Tver, Russia



# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ

- Овариальный эндометриоз и проблема сохранения фертильности**  
Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, Л.М. Ильина 110
- Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии**  
В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.А. Бекулова 117
- Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности**  
Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова 125
- Болезни шейки матки – неочевидные последствия недостаточности мышц тазового дна**  
М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Г.А. Каримова, В. Пак, К. Ли 131
- Современные подходы к управлению менопаузой**  
Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, Т.Ю. Марочко 137

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Психический статус женщины с климактерическим синдромом и кардиологическими жалобами**  
Е.Н. Беляева, Я.В. Кострома, Л.В. Кузнецова, Е.Л. Хазова, И.Е. Зазерская 144
- Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции**  
Н.Н. Стеняева, Д.Ф. Хритинин, А.А. Чаусов 149
- Рак шейки матки: мониторинг основных показателей, характеризующих данную патологию, в Хабаровском крае (2009–2019 гг.)**  
Т.Ю. Пестрикова, А.Ф. Исмаилова, С.Н. Киселев 155
- Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием**  
А.Г. Сыркашева, С.В. Киндышева, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич, Н.В. Долгушина 161
- Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом**  
Г.А. Власова, С.Г. Перминова, Н.М. Кошелева 167
- Состояние минеральной плотности кости при пролапсе органов малого таза**  
И.И. Мусин, Т.Б. Минасов, Р.А. Нафтүлович, Е.М. Попова, К.Н. Мингареева, Э.А. Берг, А.Р. Молоканова, П.А. Берг 173
- Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе**  
И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Е.Н. Карева, О.Е. Семюшина, Н.А. Шмакова 177
- Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных**  
А.М. Герасимов, А.И. Малышкина, М.В. Кулигина, А.К. Красильникова, Д.М. Полумисков, Л.Х. Абдуллаева, Е.В. Фадеева, И.Ю. Двойнова 184

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

- Применение дезогестрелсодержащих трехфазных пероральных контрацептивов. Резолюция заседания совета экспертов** 190

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Выявление онкологической патологии у пациенток с пролапсом тазовых органов**  
Д.В. Байбуз, О.Л. Молчанов, Ж.В. Глущенко, Я.А. Лебедева, С.В. Уткин, А.А. Кравцов, Р.Ш. Шахалиев, П.Д. Байбуз 193

## В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

- Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь?**  
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.А. Бекулова 198
- Контрацепция после аборта: как сделать правильный выбор?**  
Ю.Э. Доброхотова, М.Р. Нариманова, С.А. Хлынова, Л.В. Сапрыкина, И.Ю. Ильина 205

# CONTENTS

## REVIEWS

- Ovarian endometriosis and fertility preservation problem**  
Galina E. Chernukha, Madina R. Dumanovskaya, Lilia M. Ilina 110
- Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy**  
Viktor E. Radzinskii, Mekan R. Orazov, Ljudmila M. Mihaleva, Madina A. Bekulova 117
- Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety**  
Yuliya E. Dobrokhotova, Ekaterina I. Borovkova 125
- Diseases of the cervix – non-obvious consequences of pelvic floor muscle failure**  
Mekan R. Orazov, Lillia R. Toktar, Gulirano A. Karimova, Veronica Pak, Ksenia Li 131
- Modern approaches to the management of menopause**  
Natalia V. Artyumuk, Olga A. Tachkova, Tatiana Yu. Marochko 137

## ORIGINAL ARTICLES

- Psychic status in a woman with climacteric syndrome and cardiac complaints**  
Ekaterina N. Beliaeva, Iana V. Kostroma, Liubov V. Kuznetsova, Elena L. Khazova, Irina E. Zazerskaia 144
- Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction**  
Natalia N. Stenyayeva, Dmitrii F. Chritinin, Andrei A. Chausov 149
- Cervical cancer: monitoring of the main indicators characterizing this pathology in Khabarovsk Krai (2009–2019)**  
Tatyana Yu. Pestrikova, Ainur F. Ismaylova, Sergey N. Kiselev 155
- Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes**  
Anastasia G. Syrkasheva, Svetlana V. Kindysheva, Nataliya L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich, Nataliya V. Dolgushina 161
- Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome**  
Galina A. Vlasova, Svetlana G. Perminova, Nadezhda M. Kosheleva 167
- The state of bone mineral density in the prolapse of the pelvic organs**  
Il'nur I. Musin, Timur B. Minasov, Raisa A. Naftulovich, Elena M. Popova, Karina N. Mingareeva, Edvard A. Berg, Anzhella R. Molokanova, Polina A. Berg 173
- Vulvovaginitis and their correction in patients with cervical HPV-associated diseases in the light of the doctrine of pathomorphosis**  
Irina N. Kononova, Yuliya E. Dobrokhotova, Elena N. Kareva, Olga E. Semioshina, Nadezhda A. Shmakova 177
- Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients**  
Aleksii M. Gerasimov, Anna I. Malysheva, Marina V. Kuligina, Angelina K. Krasilnikova, Dmitrii M. Polumiskov, Leila Kh. Abdullaeva, Ekaterina V. Fadeeva, Irina Yu. Dvoinova 184

## EXPERT OPINION

- Use of desogestrel-containing three-phase peroral contraceptives. Resolution of the meeting of the expert council** 190

## CASE REPORT

- Detection of oncological diseases in patients with pelvic organ prolapse**  
Dmitrii V. Baibuz, Oleg L. Molchanov, Zhanna V. Glushchenko, Yanina A. Lebedeva, Sergei V. Utkin, Artem A. Kravtsov, Rustam A. Shakhaliyev, Polina D. Baibuz 193

## IN AID OF THE CLINICIAN

- Infiltrative endometriosis and adhesions: is there a cause-and-effect relationship?**  
Mekan R. Orazov, Ljudmila M. Mihaleva, Madina A. Bekulova 198
- Post-abortion contraception: how to make the right choice?**  
Yuliya E. Dobrokhotova, Metanat R. Narimanova, Svetlana A. Khlynova, Liudmila V. Saprykina, Irina Iu. Il'ina 205

# Овариальный эндометриоз и проблема сохранения фертильности

Г.Е. Чернуха<sup>✉1</sup>, М.Р. Думановская<sup>1</sup>, Л.М. Ильина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Ассоциация гинекологов-эндокринологов, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести обзор последних публикаций, касающихся современного ведения женщин с овариальным эндометриозом, не заинтересованных в беременности на данный момент времени, но желающих сохранить фертильность на будущее.

**Материалы и методы.** Проведен анализ публикаций последних лет по заданной теме.

**Результаты.** Овариальный эндометриоз связан с бесплодием по ряду причин, включая гонадотоксический эффект и снижение овариального резерва после хирургического лечения. Медикаментозное лечение может быть терапией первого выбора для пациенток с эндометриозом яичников и тазовой болью, которым незамедлительно не нужна беременность и нет экстренных причин для хирургического лечения, для предупреждения прогрессирования заболевания. Долговременная медикаментозная терапия после операции эффективна для профилактики рецидива эндометриоза, повторного хирургического лечения, дополнительного снижения овариального резерва и сохранения фертильности на будущее.

**Заключение.** Ведение овариального эндометриоза должно быть персонализированным согласно намерениям и приоритетам пациентки. Долговременная терапия прогестинами является наиболее подходящим лечением для сохранения фертильности у женщин до применения хирургического лечения или вспомогательных репродуктивных технологий при необходимости.

**Ключевые слова:** эндометриоз, овариальный эндометриоз, фертильность, хирургическое лечение, гормональное лечение, вспомогательные репродуктивные технологии

**Для цитирования:** Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Ильина Л.М. Овариальный эндометриоз и проблема сохранения фертильности. Гинекология. 2021; 23 (2): 110–116. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200822

REVIEW

## Ovarian endometriosis and fertility preservation problem

Galina E. Chernukha<sup>✉1</sup>, Madina R. Dumanovskaya<sup>1</sup>, Lilia M. Ilina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Association of Gynecologists-Endocrinologists, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To review the most recent literature regarding the modern management of women with ovarian endometriosis and no desire for immediate pregnancy but wanted fertility preservation in future.

**Materials and methods.** The analysis of latest publications on this topic has been carried out.

**Results.** Ovarian endometriosis is associated with infertility due to several factors including potential gonadotoxic effect per se and ovarian reserve decline after surgical treatment. Medical treatment is the first-line therapeutic option for patients with pelvic pain and no desire for immediate pregnancy in absence indications for the urgent surgery, for prevention disease progression. Postoperative long-term medical therapy has been effective in the prevention of endometrioma recurrence, repeated surgery, additional ovarian reserve decline and preserve fertility in future.

**Conclusion.** Ovarian endometriosis management should be individualized according to the patient's intentions and priorities. Long-term progestins most appropriate therapy for fertility preservation in women prior to performing surgery or provide assisted reproductive technologies, if needed.

**Keywords:** endometriosis, ovarian endometriosis, fertility, surgery, hormonal treatment, assisted reproductive technologies

**For citation:** Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Ilyina LM. Ovarian endometriosis and fertility preservation problem. Gynecology. 2021; 23 (2): 110–116. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200822

## Вступление

С современных позиций эндометриоз рассматривается как хроническое воспалительное иммуно- и гормонозависимое системное гетерогенное заболевание, которое может быть представлено тремя различными фенотипами (по-

верхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриодная киста яичника – ЭКЯ и глубокий инфильтративный эндометриоз – ГИЭ) [1]. Заболевание поражает 10–15% женщин репродуктивного возраста [2], однако его распространенность может значительно возрастать среди жен-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g\_chernukha@oparina4.ru

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dumanovskaya@gmail.com

Ильина Лилия Михайловна – канд. мед. наук, секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов. E-mail: bseiljina@mail.ru

<sup>✉</sup>Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g\_chernukha@oparina4.ru

Madina R. Dumanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dumanovskaya@gmail.com

Lilia M. Ilina – Cand. Sci. (Med.), Association of Gynecologists-Endocrinologists. E-mail: bseiljina@mail.ru

щин, страдающих хронической тазовой болью (от 15,4 до 71,4%) или бесплодием (от 9,0 до 68,0%) [3].

ЭКЯ диагностируются в 17–44% от всех случаев эндометриоза [2], а в структуре доброкачественных опухолей яичников среди женщин репродуктивного возраста их доля составляет 21,9% [4]. В связи с повышением информированности гинекологов и пациенток о проблемах эндометриоза, а также улучшением методов диагностики к врачу все чаще обращаются женщины с ЭКЯ, не реализовавшие свои репродуктивные планы [5–7].

Ввиду достаточно высокой распространенности ЭКЯ у женщин репродуктивного возраста, их негативного влияния на морфофункциональное состояние яичников эндометриоз вносит весомый вклад в структуру причин бесплодия. Определяющим фактором негативного влияния ЭКЯ на фертильность является снижение овариального резерва как за счет гонадотоксического воздействия самой кисты, так и вследствие удаления части здоровой ткани яичника во время хирургического лечения, особенно повторного при возникновении рецидивов ЭКЯ.

В последних рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) указывается, что ЭКЯ размером  $\geq 3$  см должна быть удалена хирургическим путем, в том числе из-за онкологической настороженности, особенно если опухоль диагностируется впервые [8]. Однако у клиницистов остаются сомнения относительно правильности такого подхода, до сих пор ведутся споры о том, что оказывает более существенное негативное влияние на функцию яичников – наличие самой кисты или ее оперативное удаление [9]. К тому же ключевое значение имеет высокая частота рецидивов. В недавнем исследовании представлены результаты 83-месячного (60–120 мес) наблюдения за 358 пациентками после удаления ЭКЯ, рецидив возник у 68 из них в течение 3 и 5 лет, что составило 9,2 и 15,4% соответственно [10]. Ранее J. Seo и соавт. показали, что риск рецидива выше у более молодых женщин: в возрасте 20–29 лет он составил 43,3%, 30–39 лет – 22,5%. Эти данные приобретают особую важность в контексте сохранения фертильности [11]. Низкая вероятность малигнизации при типичных ЭКЯ и связанное с операцией потенциальное снижение овариального резерва должны быть тщательно взвешены перед выбором лечения в пользу оперативного вмешательства. Необходимо найти оптимальное решение, направленное на сохранение фертильности, если у женщины не реализованы репродуктивные планы.

Основные риски, касающиеся вопроса фертильности, включают: гонадотоксический эффект ЭКЯ и снижение овариального резерва после ее удаления, особенно при повторных оперативных вмешательствах.

### **Гонадотоксический эффект ЭКЯ**

Установлено, что содержимое ЭКЯ включает воспалительные факторы, протеолитические ферменты и вещества, способствующие клеточной дегенерации, развитию фиброза, метаплазии и дезорганизации гладкомышечных клеток стромы коркового вещества. Структурные изменения в коре яичников связаны с массивным фиброзом и потерей специфичной для нее стромы, поддерживающей «гнезда фолликулов» (follicular nests). Фокальное снижение плотности фолликулов является важным звеном дисрегуляции фолликулогенеза, что в конечном счете приводит как бы к «перегоранию» запаса имеющихся фолликулов [12–14]. Кроме того, при ЭКЯ включаются механизмы окислительного стресса в ткани яичника вокруг опухоли, более выраженные, чем при других доброкачественных кистах яичника [15].

Фолликулярная жидкость является микроокружающей средой для ооцитов, поэтому может оказывать негативное влияние на их развитие и в последующем – на качество эмбриона, т.е. основные факторы, необходимые для наступления жизнеспособной беременности [16, 17]. В клинической части своего исследования Y. Li и соавт. обнаружили снижение числа антральных фолликулов, уровней лютеинизирующего гормона, числа извлеченных ооцитов, в том числе зрелых, в ходе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с ЭКЯ. В рамках этого исследования авторы изучали также культуру гранулезных клеток у пациенток с ЭКЯ и обнаружили, что повышение в фолликулярной жидкости содержания провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли  $\alpha$  способствует активации ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) в этих клетках, что, в свою очередь, уменьшает активность теломеразы и влияет на физиологическое удлинение теломер, важных для нормального фолликулогенеза и качества ооцита [16].

### **Овариальный резерв**

Результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, опубликованного L. Muzii и соавт. в 2018 г., показали, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, отражающий величину овариального резерва, снижен у женщин с ЭКЯ по сравнению с группой сопоставимых по возрасту здоровых женщин [18]. Авторы полагают, что ЭКЯ может оказывать как непосредственное негативное влияние на овариальный резерв, так и опосредованное за счет изменений сложных и до конца неизвестных механизмов, регулирующих продукцию АМГ. Наблюдаемые после хирургического лечения ЭКЯ низкие уровни АМГ могут быть следствием исходно сниженного овариального резерва, на который хирургическое лечение оказывает дополнительное негативное влияние. К сожалению, уровень АМГ перед операцией часто не оценивается, а его значения не всегда позволяют надежно предсказать результаты послеоперационного снижения и возможности последующего лечения бесплодия у этих женщин [19]. В любом случае многочисленные данные показывают, что при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) количество полученных ооцитов, как правило, ниже в пораженных эндометриозом яичниках, чем в здоровых тканях [20].

### **Прогрессирование ЭКЯ**

Бессимптомные ЭКЯ малого размера не требуют хирургического лечения, если отсутствуют иные показания для оперативного лечения, при этом пациентки должны быть информированы о необходимости контроля за размерами образований. Однако до настоящего времени изучение повреждающего воздействия ЭКЯ на ткань яичников при динамическом наблюдении за их состоянием не получило должного внимания исследователей, а имеющиеся результаты не всегда согласуются между собой [21, 22]. D. Ding и соавт., проводя иммуногистохимическую оценку биоптатов ЭКЯ, полученных у девушек в возрасте от 15 до 19 лет и у взрослых женщин в возрасте от 35 до 39 лет, обнаружили у последних завершённый эпителиально-мезенхимальный переход, превращение фибробластов в миофибробласты, гладкомышечную метаплазию и более выраженный фиброз. Это позволило им сделать заключение о прогрессирующем характере структурных изменений ЭКЯ [23]. По понятным причинам такое исследование невозможно провести в динамике у одной и той же пациентки. Существует гипотеза, что гемоглобин и железо, входящие в состав геморагиче-

ского содержимого ЭКЯ, могут приводить к активации макрофагов – наиболее распространенных иммуноцитов при данной локализации эндометриоза. Это рассматривают как один из потенциальных механизмов персистенции и прогрессирования ЭКЯ [24].

Таким образом, наличие ЭКЯ независимо от размеров и распространенности поражения сопровождается повреждением функционального потенциала яичника. Казалось бы, все приведенные данные свидетельствуют в пользу незамедлительного хирургического удаления кисты. Тем не менее, учитывая достаточно высокую распространенность ЭКЯ и риск рецидивов, продолжает активно обсуждаться обоснованность и/или последовательность хирургического и медикаментозного лечения, направленного на уменьшение симптомов боли, профилактику прогрессирования, рецидивирования заболевания, если женщина не заинтересована в беременности на данный момент времени, но хотела бы сохранить фертильность.

### Принципы лечения ЭКЯ

Как уже указывалось, ЭКЯ размером более 3 см должна подвергаться хирургическому лечению, особенно при выявлении нетипичных эхографических характеристик [8]. В случаях больших размеров кист вопрос об их удалении ставится даже при наличии ранее произведенной операции на яичниках, учитывая угрозу их разрыва и частую ассоциацию с болевым синдромом. Согласно мнению экспертов и клиническим рекомендациям, ЭКЯ, несмотря на специфические ультразвуковые и/или МРТ-характеристики, требуют обязательной морфологической верификации, учитывая возросшую частоту рака яичников, в том числе среди женщин репродуктивного возраста [25–27].

При ведении пациенток с бесплодием крайне важен персонализированный подход, основанный на клинических особенностях конкретной пациентки, ее предпочтениях и пожеланиях. Однако имеется целый ряд вопросов, на которые научное сообщество пытается дать ответы, необходимые врачу для принятия правильного решения. Всегда ли необходимо хирургическое лечение, если оперировать, то в какие сроки по отношению к ВРТ, и какова роль медикаментозной терапии при ЭКЯ?

Группа американских и европейских экспертов недавно опубликовали статью под названием «Овариальный эндометриоз и бесплодие: ЭКО или хирургия в качестве первой линии терапии?», в ней рассматривается баланс пользы/риска обоих подходов к лечению бесплодия при эндометриозе, в том числе при ЭКЯ, на основании результатов исследований последних лет и текущих рекомендаций. Эксперты, предлагающие хирургическое лечение в качестве 1-й линии терапии при ЭКЯ и бесплодии, приводят следующие аргументы в пользу такого подхода [28]:

1. Консервативное ведение может привести к увеличению размеров кисты и отсроченной постановке диагноза.
2. Формирование фиброзной ткани вокруг ЭКЯ и образование спаек могут способствовать прогрессированию заболевания.
3. По мере роста кисты локальное воспаление в корковом слое яичника может вызывать или усиливать структурные изменения, способствующие снижению овариального резерва.
4. Хирургическое удаление ЭКЯ малого размера сопровождается меньшей травматизацией ткани яичника, особенно в руках опытного хирурга.

Эксперты, предлагающие ЭКО в качестве 1-й линии терапии лечения бесплодия у пациенток с ЭКЯ, приводят свои убедительные аргументы [28]:

1. Результаты хирургического лечения и ЭКО имеют схожую эффективность, при этом ЭКО позволяет быстрее добиться успеха.
2. Хирургическое лечение сопряжено с определенными рисками и осложнениями, такими как негативное воздействие на овариальный резерв, снижение ответа на контролирующую стимуляцию овуляции, риск рецидивов кист и прогрессирования заболевания, что может потребовать проведения повторных операций, в ряде случаев большего объема.
3. Удаление ЭКЯ перед проведением ЭКО не улучшает результативность программ ВРТ, напротив, требуются более высокие дозы гонадотропинов в связи с более низкой продукцией эстрадиола во время протоколов стимуляции.
4. ЭКО предпочтительно для женщин старшего возраста, имеющих исходно более низкий овариальный резерв или дополнительные факторы, негативно влияющие на зачатие, как, например, трубное бесплодие, рецидивы ЭКЯ и хирургическое лечение в анамнезе.

Один из ведущих экспертов по проблеме эндометриоза профессор С. Charbon и соавт. предлагают три подхода к ведению пациенток, у которых диагноз устанавливается с помощью неинвазивных методов, а лечение строится в зависимости от репродуктивных планов. Согласно их позиции, если на данный момент времени женщине не нужна беременность и нет показаний для экстренного хирургического вмешательства, следует назначить медикаментозное лечение без предварительного хирургического вмешательства и проводить его длительно, пока не встанет вопрос о беременности. Если после отмены лечения беременность спонтанно не наступает, следует сделать выбор в пользу хирургического лечения, которое должно стать единственным в жизни женщины, или в пользу ВРТ, поскольку оба метода характеризуются сходными репродуктивными результатами [1].

Пациентка должна участвовать в обсуждении выбора лечения и быть хорошо информирована о всех возможных рисках, связанных с резекцией ЭКЯ, включая общие риски лапароскопической хирургии и потенциального снижения овариального резерва [26]. Как уже отмечалось, особенно опасны повторные операции, которые повышают риск развития спаечного процесса, способствуют снижению овариального резерва и могут привести к полной потере фертильности у женщин репродуктивного возраста, несмотря на постоянные поиски новых органосохраняющих технологий [29].

В одном исследовании авторы отметили не только высокую частоту рецидивов отдельных форм эндометриоза после хирургического лечения, но и прогрессирование заболевания в более тяжелые формы: исходно поверхностного перитонеального эндометриоза в ЭКЯ (17,9% случаев) и в ГИЭ (48,5%); при рецидиве ЭКЯ (46,8%) – в ГИЭ (39,5%); в случае рецидива ГИЭ (53,7%) дополнительно выявлялась ЭКЯ в 39,5% случаев [30].

Таким образом, вопрос о роли хирургического лечения ЭКЯ, которая сопровождается болевым синдромом или протекает бессимптомно, продолжает активно обсуждаться из-за возможных негативных последствий в отношении фертильности. К тому же утверждение, что удаление кисты малого размера сопровождается меньшим негативным влиянием на яичник, является спорным. D. Romualdi и соавт. обнаружили большее снижение числа фолликулов у женщин с малыми размерами опухоли [31]. Это может объясняться морфологическим строением ЭКЯ, у которой капсула как структурная единица практически отсутствует и состоит из дезорганизованного, растянутого коркового

вещества яичников с признаками метаплазии в гладкомышечные клетки. Поэтому в ходе цистэктомии объем удаляемой паренхимы яичника, подлежащей к ЭКЯ, равнозначен размеру самой кисты [15]. Таким образом, снижения овариального резерва можно ожидать после хирургического лечения ЭКЯ любого размера.

### Роль медикаментозного лечения

Выстраивая долговременный план ведения пациенток с ЭКЯ при отсутствии экстренных показаний для хирургического лечения, не заинтересованных в беременности на данный момент времени, но предполагающих реализовать свои репродуктивные планы в перспективе, врач не должен оставлять их без медикаментозного лечения. Считается общепризнанным: если отсутствует необходимость в беременности на данный момент времени, то супрессивная гормонотерапия должна назначаться незамедлительно после проведения цистэктомии для снижения риска рецидива опухоли и симптомов боли [32].

В рекомендациях ESHRE наиболее значимый уровень доказательств эффективности гормональных средств для лечения больных эндометриозом установлен для прогестинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [8]. К сожалению, гинекологи после хирургического лечения эндометриоза с профилактической и лечебной целью продолжают назначать без одобрения показаний комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Действительно, есть данные о профилактике рецидивов ЭКЯ при использовании пролонгированных схем лечения КОК [33]. Однако данный вид терапии купирует лишь симптомы дисменореи, не оказывая существенного влияния на хроническую тазовую боль и диспареунию. Не следует также забывать, что эстрогенный компонент в составе КОК может маскировать симптомы эндометриоза и способствовать прогрессированию заболевания вплоть до развития ГИЭ [34]. Это тем более важно, что в недавнем исследовании подтверждены результаты многих предыдущих исследований о частом сочетании овариального эндометриоза с ГИЭ [35].

Как известно, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не являются методом выбора для длительного лечения эндометриоза, тем более для молодых женщин, из-за выраженного снижения уровня эстрогенов, появления различных симптомов/признаков эстрогенного дефицита и снижения качества жизни. В настоящее время прогестины занимают лидирующие позиции в арсенале гормональных средств для лечения эндометриоза благодаря множественным эффектам, а именно ингибированию: синтеза эстрогенов за счет модулирующего влияния на стероидогенные ферменты и экспрессию эстрогеновых рецепторов, выживания и пролиферации эндометриоидных клеток, локального ангио- и нейрогенеза и связывающего все эти механизмы иммунного/воспалительного ответа [36].

В литературе последних лет при обсуждении вопросов гормональной терапии эндометриоза особое внимание уделяется прогестину диеногесту [37], в том числе для профилактики и лечения рецидивов ЭКЯ [38–41]. Большинство специалистов причисляют диеногест к прогестинам с таргетными (ингибирующими) эффектами по отношению к разным поражениям эндометриоза. В недавнем исследовании приводятся данные сравнительного анализа гистологических характеристик образцов ткани удаленных ЭКЯ у пациенток, получавших лечение диеногестом в течение 6 мес перед операцией и не получавших такого лечения. После гормонального воздействия в образцах ЭКЯ обнаружены более высокая степень выраженности децидуали-

зации ( $p=0,001$ ) и тенденция к снижению воспалительной реакции ( $p=0,29$ ) по сравнению с образцами ткани женщин, не получавших терапии, что может способствовать повышению эффективности лечения [42]. Ранее А. Hayashi и соавт. выявили в образцах ткани ЭКЯ, подвергшихся воздействию диеногеста, снижение резистентности к прогестерону, являющейся важным патогенетическим звеном эндометриоза, за счет повышения соотношения экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР)В к ПРА по сравнению с контрольной группой женщин [43].

В проспективном исследовании L. Muzii и соавт. изучали влияние диеногеста на овариальный резерв, диаметр кист и степень выраженности болевого синдрома у 32 пациенток с односторонней эндометриомой [44]. Пациентки получали лечение диеногестом в дозе 2 мг/сут (препарат Визанна) в течение 6 мес. Перед началом терапии и после окончания 6-месячного курса проводили измерение диаметра ЭКЯ, числа антральных фолликулов по данным трансвагинальной ультрасонографии, уровень АМГ, степень выраженности боли оценивали по данным визуальной аналоговой шкалы. Средний диаметр ЭКЯ исходно составлял  $4,0\pm 1,3$  см, через 6 мес терапии диеногестом –  $2,4\pm 1,2$  см ( $p<0,0001$ ). Таким образом, уменьшение диаметра ЭКЯ составило 40% и объема – 79%. Средний показатель выраженности боли по данным визуальной аналоговой шкалы перед началом лечения составлял  $6,3\pm 2,0$ , через 6 мес –  $0,9\pm 1,0$  ( $p<0,0001$ ). Показатель числа антральных фолликулов в пораженном яичнике увеличился с  $4,2\pm 2,8$  до  $8,6\pm 4,2$  после 6 мес лечения (+105%;  $p<0,0001$ ). Уровень АМГ значимо не менялся от исходных показателей ( $3,40\pm 2,32$  нг/мл) к концу курса лечения ( $2,80\pm 1,90$  нг/мл, -18%,  $p=0,27$ ). Авторы делают заключение, что лечение диеногестом приводит к значительному уменьшению диаметра ЭКЯ и связанной с ней боли, при этом не снижается овариальный резерв, что подтверждается статистически значимым повышением числа антральных фолликулов и отсутствием существенного изменения уровня АМГ [44].

Ввиду неуклонного роста заболеваемости эндометриозом среди молодых женщин, высокой частоты рецидивов после произведенных операций и их негативного влияния на овариальный резерв назрела необходимость в проведении долгосрочной эффективной и безопасной гормонотерапии. Это послужило поводом для проведения большого числа исследований продолжительностью от 1 до 5 лет, показавших благоприятный профиль эффективности, безопасности и хорошую переносимость терапии диеногестом в дозе 2 мг/сут (исследования были выполнены на оригинальном препарате Визанна) не только для профилактики рецидива ЭКЯ после хирургического лечения и снижения эндометриозассоциированной боли [38–41], но и для лечения рецидивирующих ЭКЯ [45, 46].

В свете частого сочетания ЭКЯ с ГИЭ [35] диеногест в дозе 2 мг/сут в настоящее время применяется для длительного лечения этой формы заболевания, а также для лечения неокклюзивного и субокклюзивного колоректального эндометриоза как до операции, так и в послеоперационном периоде, а также при наличии противопоказаний для хирургического лечения [47, 48].

### Заключение

Таким образом, основные задачи, которые стоят перед врачом при лечении пациенток с ЭКЯ, заключаются в следующем:

- максимально бережное отношение к функциональной ткани яичников и сохранению овариального резерва

для последующей реализации репродуктивных планов женщины;

- профилактика потенциальных рецидивов ЭКЯ и формирования сопутствующего ГИЭ;
- купирование клинических проявлений эндометриоза для повышения качества жизни женщин.

Проведение операции на яичниках должно быть полностью обоснованным, а при сниженном овариальном резерве необходима консультация репродуктолога для проведения ЭКО или сохранения генетического материала. При отсутствии четких показаний к оперативному лечению пациентке с ЭКЯ должна быть рекомендована супрессивная гормонотерапия, направленная на снижение симптомов боли, размеров образования, профилактику прогрессирования эндометриоза, если женщина не нуждается в беременности на данный момент времени, но хотела бы сохранить фертильность на будущее.

Долгосрочная терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут может служить надежной профилактикой рецидива ЭКЯ и повторных хирургических вмешательств, сопряженных с дальнейшим снижением овариального резерва. В заключение обзора, касающегося разных аспектов использования диеногеста в дозе 2 мг у пациенток с различными формами эндометриоза, подготовленного международной группой экспертов, отмечается, что препарат при длительном применении продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности как во многих рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики, в связи с чем он может быть использован в качестве приемлемой альтернативы или дополнения к хирургическому лечению [37].

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

**Conflict of interests.** This article was prepared with the support of "Bayer".

MA-M\_QLA-RU-0033-1

## Литература/References

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrin.* 2019; 15: 666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
2. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017; 6 (1): 34–41. DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1
3. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27 (2): 452–61. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.018
4. Матвеева Н.Н., Табачкова О.А. Структура доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста. *Бюл. мед. интернет-конференций.* 2016; 6 (2): 424 [Matveeva NN, Tabachkova OA. Struktura dobrokachestvennykh novoobrazovaniy iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Biul. med. internet-konferentsii.* 2016; 6 (2): 424 (in Russian)].
5. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (6): 633–43. DOI: 10.1111/aogs.13114
6. Alborzi S, Sorouri ZZ, Askari E, et al. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol.* 2019; 18 (4): 312–22. DOI: 10.1002/rmb2.12286
7. Miller CE. The Endometrioma Treatment Paradigm when Fertility Is Desired: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28 (3): 575–86. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.11.020
8. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
9. Дублинская Е.Д., Дутов А.А., Лаптева Н.В., и др. Эндометриодные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015; 14 (5): 27–35 [Dublinskaja ED, Dutov AA, Lapteva NV, et al. Endometrioidnye kisty iaichnikov i fertil'nost': diskussionnye aspekty. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2015; 14 (5): 27–35 (in Russian)].
10. Li X, Zhang W, Chao X, et al. Clinical characteristics difference between early and late recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic cystectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302: 905–13. DOI: 10.1007/s00404-020-05657-5
11. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 208: 81–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.015
12. Kitajima M, Defrere S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 96: 685–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.064
13. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (2): 217–30. DOI: 10.1093/humupd/dmt053
14. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017; 10: 43. DOI: 10.1186/s13048-017-0341-4
15. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2010; 93 (7): 2431–2. DOI: j.fertnstert.2009.08.068
16. Li Y, Li R, Ouyang N, et al. Investigating the impact of local inflammation on granulosa cells and follicular development in women with ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2019; 112: 882–91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.007
17. Yland J, Carvalho LFP, Beste M, et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online.* 2020; 40 (3): 399–408. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.12.005
18. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, et al. Anti-mullerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 110: 932–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.025
19. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, et al. Does preoperative antimüllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril.* 2017; 107: 707–13. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.013
20. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 809–25. DOI: 10.1093/humupd/dmv035
21. Benaglia L, Castiglioni M, Paffoni A, et al. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 217: 101–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.034
22. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018; 110: 122–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
23. Ding D, Wang X, Chen Y, et al. Evidence in Support for the Progressive Nature of Ovarian Endometriomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (7): dgaa189. DOI: 10.1210/clinem/dgaa189
24. Kusunoki M, Fujiwara Y, Komohara Y, et al. Hemoglobin-induced continuous activation of macrophages in endometriotic cysts: a potential mechanism of endometriosis development and carcinogenesis. *Med Mol Morphol.* 2021 Jan 4. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00795-020-00272-4
25. Адамян Л.В. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиций профилактики рака. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2018; с. 20–31 [Adamyan LV. Diagnostics and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2018; p. 20–31 (in Russian)].

26. Working group of ESGE, ESHRE and WES; Saridogan E, Becker CM, Feki A, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reprod Open* 2017; 4. DOI: 10.1093/hropen/hox016
27. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 7: 881–8. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.08.004
28. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, et al. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? *Fertil Steril.* 2018; 110 (7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.003
29. Shaltout MF, Elsheikhah A, Maged AM, et al. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 66. DOI: 10.1186/s13048-019-0542-0
30. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 496. DOI: 10.3390/jcm9020496
31. Romualdi D, Zannoni GF, Lanzoneet A, et al. Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations. *Fertil Steril.* 2011; 96: 374–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.078
32. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021; 27 (1): 96–107. DOI: 10.1093/humupd/dmaa033
33. Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92: 8–16. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01470.x
34. Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011; 26 (8): 2028–35. DOI: 10.1093/humrep/der156
35. Kwok H, Jiang H, Li T, et al. Lesion distribution characteristics of deep infiltrating endometriosis with ovarian endometrioma: an observational clinical study. *BMC Women's Health.* 2020; 20: 111. DOI: 10.1186/s12905-020-00974-y
36. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26 (4): 565–85. DOI: 10.1093/humupd/dmaa009
37. Murji A, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36 (5): 895–907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120
38. Park SY, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med.* 2016; 43: 215–20. DOI: 10.5653/ceerm.2016.43.4.215
39. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, et al. Postoperative Administration of Dienogest for Suppressing Recurrence of Disease and Relieving Pain in Subjects With Ovarian Endometriomas. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32 (8): 646–9. DOI: 10.3109/09513590.2016.1147547
40. Chandra A, Rho AM, Jeonget K, et al. Clinical Experience of Long-Term Use of Dienogest After Surgery for Ovarian Endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61 (1): 111–7. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.1.111
41. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36 (1): 84–6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640674
42. Mabrouk M, Paradisi R, Arena A, et al. Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (5): 399–403. DOI: 10.1080/09513590.2017.1405932
43. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovar Res.* 2012; 5: 31–9. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31
44. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36 (1): 81–8. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199
45. Koshiba A, Mori T, Okimura H, et al. Dienogest Therapy During the Early Stages of Recurrence of Endometrioma Might Be an Alternative Therapeutic Option to Avoid Repeat Surgeries. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44 (7): 1189–341. DOI: 10.1111/jog.13725
46. Lee JH, Song JY, Yi KW, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 2018; 25 (10): 1515–22. DOI: 10.1177/1933719118779733
47. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: the remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 211: 108–11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015
48. Barra F, Scala C, Maggiore ULR, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020; 9 (1): 154. DOI: 10.3390/jcm9010154

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии

В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, М.А. Бекулова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

## Аннотация

Эндометриоз остается нерешенной проблемой в гинекологии. Актуальность борьбы с этой болезнью обусловлена ее высокой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз, в особенности его инфильтративные формы, влияет на все аспекты жизни пациенток, его клинические проявления – тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дисменорея, дисchezия – ведут к социальной дезадаптации, проблемам в личной жизни, депрессии и тревоге. Социально-экономическое бремя болезни мотивирует исследователей к дальнейшему изучению патогенеза эндометриоза и поиску патогенетически обоснованных фармакологических решений.

**Ключевые слова:** инфильтративный эндометриоз, тазовая боль, маркеры боли, прогестагены

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. Гинекология. 2021; 23 (2): 117–124. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741

REVIEW

## Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy

Viktor E. Radzinskii<sup>1</sup>, Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Ljudmila M. Mihaleva<sup>2</sup>, Madina A. Bekulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

## Abstract

Endometriosis remains an unresolved problem in gynecology. The urgency of the fight against this disease is due to its high prevalence among women of reproductive age. Endometriosis, especially its infiltration forms, affects all aspects of the patient's life, its clinical manifestations – pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea, dyschezia, lead to social disadaptation, problems in personal life, depression and anxiety. The socio-economic burden of the disease motivates researchers to further study the pathogenesis of endometriosis and search for pathogenetically justified pharmacological solutions.

**Keywords:** infiltrating endometriosis, pelvic pain, pain biomarkers, progestogens

**For citation:** Radzinskii VE, Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy. Gynecology. 2021; 23 (2): 117–124. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741

## Актуальность проблемы

Эндометриоз остается болезнью-загадкой XXI в. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз замыкает тройку лидеров после воспалительных заболеваний органов малого таза и лейомиомы матки. Если в 2010 г. эндометриозом страдали 176 млн, то в 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, – уже более 255 млн женщин репродуктивного возраста, а доля пациенток с его инфильтративными формами составляет более 20% [1].

Глубокий инфильтративный эндометриоз – форма эндометриозной болезни, характеризующейся инвазией более 5 мм эндометриозных гетеротопий в подлежащие и рядом расположенные ткани. Глубокий инфильтративный эндометриоз преимущественно затрагивает дугласово пространство, крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку и сигмовидную кишку, и описанные локализации непосредственно связаны с симптомами эндометриоз-ассоциированной боли.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Бекулова Мадина Ануаровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

<sup>✉</sup>Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Madina A. Bekulova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

Мировое медицинское сообщество полагает, что существующие статистические данные даже занижены, учитывая трудности диагностики эндометриоза. Актуальность борьбы с этим заболеванием сохраняется из года в год. Эндометриоз становится причиной бесплодия, тазовых болей, дисменореи и диспареунии. Также эндометриоз – одна из ведущих причин перинатальных осложнений. «Проблема внутри проблемы» – эндометриоз становится запутанным клубком коморбидных состояний.

Изучение факторов риска эндометриоза, как и распространенности этого патологического состояния, к сожалению, не обеспечивает клинициста сколько-нибудь ясной картиной. Наиболее обсуждаемы следующие риск-факторы, и не все из них подтвердили свою ассоциацию с эндометриозной болезнью.

## **Факторы риска**

### ***Возраст менархе***

Учитывая широко принятую гипотезу о ретроградной менструации, исследователи закономерно предположили, что возраст менархе, т.е. начало рефлюкса, коррелирует с возрастом дебюта эндометриоза и степенью поражения тканей. В 2007 г. представлены данные, показывающие связь с ранним началом менструаций [2].

Однако в 2019 г. в ходе более крупного исследования (n=789) обнаружилось, что возраст менархе не связан ни с формой эндометриоза, ни с выраженностью симптомов или степенью поврежденности тканей эндометриозными гетеротопиями [3]. В этой связи ценность этого фактора в прогнозировании развития эндометриоза еще должна изучаться.

### ***Масса тела***

Установлено, что низкая масса тела при рождении (low birth weight) достоверно повышает риск развития эндометриоза, в частности инфильтративных форм в будущем [4, 5].

Проведен анализ возможной связи между массой тела в детстве и подростковом возрасте. На основании широкой выборки (1989 участниц) выявлена обратная корреляция между массой тела и риском развития эндометриоза; он оказался выше на 18% [6]. Низкая масса тела в момент постановки диагноза – уже давно признанный фактор риска развития эндометриоза [2].

### ***Грудное вскармливание***

Метаанализ 2020 г. обобщил опыт исследователей, показав: естественное грудное вскармливание достоверно снижает риск развития эндометриоза, так же как и многих других хронических заболеваний; к тому же отмечено, что использование соевых смесей для кормления существенно повышает риски [7].

### ***Репродуктивный анамнез***

Циклическая пролиферация эндометрия под влиянием стероидных гормонов в отсутствие беременностей, по мнению многих ученых, ассоциирована с формированием патогенетических механизмов эндометриоза. Меньшее количество предшествующих установлению диагноза беременностей традиционно связывают с риском развития эндометриоза [8, 9].

### ***Другие факторы***

Имеются данные о корреляционной связи между тяжелыми формами акне у подростков и заболеваемостью эндометриозом во взрослом возрасте. Крупнейшее по числу участниц (88 623) исследование впервые заявило о прямой связи угревой болезни в анамнезе и развития эндометриоза. По сравнению с

женщинами без указания на акне в анамнезе, у участниц с тяжелой угревой болезнью в подростковом возрасте риск заболеть эндометриозом достоверно выше на 20% (отношение шансов 1,20, 95% доверительный интервал 1,08–1,32). При этом на ассоциацию не повлияла корректировка на использование тетрациклина или изотретиноина [10].

Любопытные результаты получены P. Vercellini и соавт.: у женщин с голубыми глазами более распространена инфильтративная форма эндометриоза (30%), чем какая-либо другая. Это можно связать с ограниченным воздействием солнечных лучей на голубую радужку, что, в свою очередь, ассоциировано с дефицитом витамина D [11].

Также были попытки связать эндометриоз с натуральным цветом волос. Даже выявлена повышенная распространенность эндометриоза у пациенток с рыжими волосами среди когорты исследуемых пациенток с бесплодием. Однако среди женщин, не имеющих проблем с фертильностью, достоверного расхождения не зарегистрировано [12].

### ***Современные представления о патогенезе эндометриоза***

На данный момент не удалось пролить свет на все звенья патогенеза эндометриоза. Однако очевидно, что эндометриоз имеет сложную этиологию и многокомпонентный патогенез. Исследователи полагают, что в основе эндометриоза лежит эстрогензависимое хроническое состояние воспаления [13].

Существует несколько основных теорий возникновения эндометриоза. Ретроградная теория, выдвинутая J. Sampson в 1927 г., основана на рефлюксе менструальной крови и диссеминации фрагментов эндометрия в малом тазу и все еще остается наиболее широко принятой в мировом медицинском сообществе [14–16]. Ретроградная менструация, скорее всего, может являться пусковым механизмом формирования эндометриозных гетеротопий. Однако имеют значение исходные свойства эутопического эндометрия, которые по последним научным данным отличаются от эндометрия здоровых женщин. Показано, что эутопический эндометрий пациенток, страдающих эндометриозом (не только внутренним, но и наружным), характеризуется увеличенной концентрацией факторов адгезии, таких как ламинины. Ламинины представляют собой крупные гликопротеиды, способные также менять функциональные свойства иммунной системы, усиливая адгезию моноцитов: выявлено повышение уровня матричной РНК LAMC-2 почти в 3 раза [17]. После адгезии начинается процесс инвазии, осуществляемый при помощи матричных металлопротеиназ (ММП), способных расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, ремоделируя таким образом ткань брюшины. Зарегистрирована повышенная экспрессия MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-14 как в эутопическом эндометрии, так и в эктопическом очаге [17–20].

Процессы адгезии и инвазии тесно связаны с семейством межклеточных адгезивных молекул интегринами [21]. Мембранная форма  $\beta$ -катенина с E-кадгерином образует адгезивный комплекс, принимает участие в поддержании архитектуры клетки, подавляет метастатический рост.  $\beta$ -катенин является частью WNT-сигнального пути, представляющего собой одну из базовых регуляторных систем в биологии [22, 23]. Исследователи по-разному определяют роль WNT-пути и участвующих в нем молекул в патогенезе эндометриоза. Одни ученые приводят данные о снижении содержания  $\beta$ -катенина в эндометриозных очагах, иные предполагают повышение и активацию сигнального пути. Исследования онкологов последних лет доказывают, что  $\beta$ -катенин играет принципиальную роль в канцерогенезе [24]. Эндометриоз часто называют доброкачественным раком, что весьма обосновано, учитывая механизмы, задействованные в его развитии.

Иммунная теория предложена исследователями в связи с наблюдением – пациентки с эндометриозом более склонны к аутоиммунным заболеваниям [25]. Таким образом, интерес к иммунной природе эндометриоза получил свой толчок. Есть много данных о том, что у страдающих эндометриозом развиваются дефицит Т-лимфоцитов, снижение функции NK-клеток, что создает условия для роста и функционирования эктопических эндометриоидных очагов [26]. Одним из важных иммунных факторов являются дендритные клетки, незрелые формы которых обнаружены в эктопических эндометриоидных очагах и окружающих тканях, в то время как в здоровых тканях они выявлены не были [27]. Макрофаги, обнаруженные в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, активно участвуют в процессах имплантации и роста эктопических очагов посредством секреции активных веществ. Например, трансформирующий фактор роста  $\beta$  – активный фактор клеточной адгезии – напрямую индуцирует этот процесс через регулирование интегринов; интерлейкин (ИЛ)-1 усиливает активность циклооксигеназы-2 и таким образом усугубляет простагландиновую насыщенность тканей.

Современная теория (Р. Kopinckx и соавт., 2019) постулирует, что пусковым фактором эндометриоза является комбинация генетически и эпигенетически обусловленных событий, кофактором последних выступает инфекция; она меняет иммунный статус эктопических очагов эндометриоза [28]. Бактериальный фактор с недавних пор стал рассматриваться в качестве пускового крючка для воспалительной реакции, развивающейся в ответ на заброс фрагментов эндометрия в брюшную полость. Первичная активация микробными стимулами ведет к активации Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей. Воздействие липополисахаридов бактерий на TLR4 (Toll-подобные рецепторы 4-го типа) усиливает продукцию агентов, роль которых в патогенезе эндометриоза неоднократно описывалась: фактор роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  [29–31].

Существует и другой аспект этой концепции. Микробная контаминация активирует факторы врожденного иммунитета с формированием молекулы DAMP (dangerous associated molecular patterns). В дальнейшем DAMP вовлекается в транскрипцию ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), который участвует в обеспечении воспалительного каскада реакций. При эндометриозе эти молекулы также выделяются из поврежденных эктопическим эндометрием тканей, провоцируя вторую волну повреждения, блокируя апоптоз путем усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [32].

Гормональная теория постулирует, что в основе этиологии и патогенеза эндометриоза лежат снижение концентрации и резистентность к прогестерону [13]. Генетическая теория выдвигает предположение о механизмах возникновения и развития болезни, ассоциированных с полиморфизмом генов-кандидатов, ответственных за патологическую пролиферацию в очагах эндометриоза. К примеру, генетическая предрасположенность к чрезмерной продукции стероидогенного фактора-1 и эстрогеновых рецепторов- $\beta$  может приводить к развитию эндометриоза у женщин в любом возрасте благодаря трем механизмам: чрезмерной продукции эстрогенов, простагландинов и резистентности к прогестерону [13]. Неопластическая теория берет за основу схожесть опухолевого процесса с развитием эндометриоидных очагов, о чем уже упоминалось. Несмотря на обилие

теорий и их некоторую соподчиненность, первопричины возникновения эндометриоза все еще до конца известны.

За последнее время получила распространение гипотеза о связи эндометриоза с дефицитом витамина D. Витамин D оказывает существенное влияние на синтез некоторых провоспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда пролиферативных генов. Таким образом, витамин D оказывает значительное воздействие на иммунную систему, а дефицит витамина D может провоцировать системный воспалительный ответ, который считается одним из патогенетических звеньев эндометриоза [33]. Несмотря на то, что достоверных данных все еще недостаточно, существуют следующие о связи между уровнем витамина D и тяжестью течения заболевания [34, 35].

Описанные патогенетические механизмы справедливы для эндометриоза в целом. Глубокий инфильтративный эндометриоз имеет собственные компоненты патогенеза, что выделяет его среди других форм.

S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании [36]. В последнее время интенсивно изучаются стволовые клетки эндометрия и их роль в формировании эктопических эндометриоидных очагов [37]. Установлено, что развитие распространенных форм инфильтративного эндометриоза можно прогнозировать на основании оценки экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в биоптатах эндометрия\*.

Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематопоетическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных глубоким инфильтративным эндометриозом ( $p < 0,0001$ ) с наибольшим количеством поражений ( $p = 0,0034$ ), включая поражение пищеварительной системы ( $p = 0,0041$ ) [38].

#### **Классификация эндометриоза**

В российской клинической практике принято подразделять эндометриоз на внутренний и наружный генитальный. Выделяют также экстрагенитальный эндометриоз.

По современной классификации наружный генитальный эндометриоз подразделяется на поверхностный, овариальный и глубокий инфильтративный эндометриоз. В отечественной литературе в качестве термина, обозначающего глубокий инфильтративный эндометриоз (в англоязычных источниках – deep infiltrating endometriosis), используется «ретроцервикальный эндометриоз». Классификация ретроцервикального эндометриоза предложена Л.В. Адамян и соавт. в 1993 г., обуславливает объем оперативного вмешательства и тактику лечения:

- стадия I – эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких

\*Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б., и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017.

кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;

- стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия с вовлечением дистальных отделов мочевыделительной системы (мочеточники и мочевого пузыря).

P. Kopinckx и соавт. предложили классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза, выделяющую 3 типа [39]:

- 1-й тип – очаг конической формы в дугласовом пространстве. Анатомические соотношения органов малого таза не нарушено.
- 2-й тип – значительное нарушение анатомического соотношения за счет вовлечения в спаечный процесс стенки прямой кишки.
- 3-й тип – эндометриоидный узел в ректовагинальной перегородке.

C. Charbon (2003 г.) предложил классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза по анатомическим проявлениям и необходимому объему вмешательства [40]:

- A. Передний глубокий эндометриоз.
  - A1. Поражение мочевого пузыря.
  - P. Задний глубокий эндометриоз.
    - P1. Поражение крестцово-маточных связок.
    - P2. Поражение влагалища.
    - P3. Поражение кишечника.
    - P3a. Очаговое поражение кишечника.
- Без инфильтративного процесса по влагалищу (V-).
- C инфильтративным процессом по влагалищу (V+).
- P3b. Множественные поражения.

### Клиническая картина

Проявления инфильтративного эндометриоза являются собой многообразную совокупность таких симптомов, как тазовая боль, диспареуния, дисхезия, расстройства мочевыделительной системы (дизурия) и дистальных отделов толстого кишечника, бесплодие.

До 50% пациенток, страдающих инфильтративными формами эндометриоза, имеют синдром хронической тазовой боли. Неспецифичность этого синдрома усложняет своевременную диагностику эндометриоза, так как причина тазовой боли современная медицина знает множество.

#### **Боль при инфильтративном эндометриозе**

Болевой синдром обладает определенными характеристиками, свойственными именно эндометриозу:

- цикличность;
- диссоциация глубины и распространенности эндометриоидных инфильтратов и интенсивности боли;
- высокая вероятность рецидивирования.

Дисхезия во время менструации и тяжелая диспареуния являются патогномичными признаками для инфильтративного эндометриоза (чувствительность 74,5%, специфичность 68,7%) [41]. Однако существуют данные, что тяжесть диспареунии обратно пропорциональна распространенности патологического процесса [42]. Дисменорея – классический симптом, может варьироваться от цикла к циклу. Боль обычно появляется в начале менструации, усиливаясь в течение нескольких дней [43].

Поражение мочеточников сопровождается неспецифическими симптомами, а может быть и вовсе бессимптомным. Как и в случае с эндометриозом яичников, чаще поражение носит правосторонний характер [44].

Эндометриоз традиционно выступает в качестве одной из основных причин бесплодия. Причины и механизмы этой ассоциации еще недостаточно изучены. Среди пациенток с эндометриозом 30–40% имеют проблемы с фертильностью [45]. Играет роль выраженный спаечный процесс вследствие эндометриоидной инфильтрации.

### Диагностика

Диагностика инфильтративного эндометриоза затруднена. Основные клинические симптомы не способны служить достоверными критериями постановки диагноза или оценки степени распространенности процесса.

Несмотря на повсеместную доступность и распространенность инструментальных методик, не следует забывать о физикальном обследовании пациенток, включающем в себя осмотр в зеркалах и бимануальное исследование (в особенности в качестве первичной диагностики эндометриоза). По данным литературы, в 89% случаев при бимануальном исследовании выявлялись признаки инфильтративного эндометриоза [46]. Ректальное исследование позволяет оценить вовлечение в патологический процесс прямой кишки и параметрия [47]. Но при инфильтративном эндометриозе физикальное обследование имеет ограниченную ценность.

Постоянная работа ведется в отношении разработки лабораторных маркеров эндометриоза. Антигены CA-125 и CA-19-9 уже давно входят в комплекс обследований больных эндометриозом [48, 49].

Однако эти показатели не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью в отношении эндометриоза.

В 2016 г. систематический Кохрановский обзор выявил биомаркеры, имеющие потенциальную диагностическую ценность для эндометриоза. В этот список вошли маркеры воспаления, нейрогенеза и гормональные маркеры: рецепторы ИЛ-1 2-го типа, белок кальдесмон, PGP 9.5, субстанция P [50].

Общезвестные молекулярные субстраты патогенеза эндометриоза не показали своей эффективности в отношении диагностических маркеров: фактор некроза опухоли  $\alpha$ , эндотелиальный фактор роста,  $\beta_1$ -интегрины, E-кадгерин, MMP-1, MMP-9, маркеры теломеразной активности.

На современном этапе развития медицины сложно представить себе актуальные алгоритмы диагностики без визуализирующих методик. Важную роль в инструментальной диагностике инфильтративного эндометриоза играет трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Трансвагинальное ультразвуковое исследование имеет отличные характеристики: до 89% чувствительность, почти 85% специфичность [51, 52].

Следует помнить о том, что у этого метода есть ограничения – качество исследования напрямую зависит как от уровня аппарата, так и от опыта и подготовки специалиста, поэтому диагностику инфильтративного эндометриоза следует проводить на аппаратах экспертного уровня при участии опытного оператора.

Проводятся дальнейшие разработки эндоскопической трансректальной ультрасонографии (endoscopic transrectal ultrasonography). Метаанализ показал чувствительность 97% и специфичность 84% в диагностике инфильтративных форм эндометриоза с поражением кишечника [47]. Однако метод

ограничен его высокой стоимостью, низкой оснащенностью медицинских учреждений подобным оборудованием, выраженной болезненностью во время проведения процедуры, требующей обезболивания и седации.

В качестве 2-й линии инструментальной диагностики эндометриоза не следует пренебрегать магнитно-резонансной томографией, рекомендованной Европейским обществом урогенитальной радиологии. Метод обладает высокой специфичностью для инфильтративных форм эндометриоза: при вовлечении крестоцево-маточных связок – 94,3%, эндометриоз заднего свода влагалища – 88,8%, эндометриоз ретроагинальной перегородки и сигмовидной кишки – до 100%, эндометриозной инфильтрация мочеточников – до 100%. Но чувствительность данного метода варьируется от 65–83% [53–57].

«Золотым стандартом» была и остается лапароскопия с последующим морфологическим исследованием [58]. Но использование лапароскопии только в качестве диагностического этапа нерационально, поэтому необходимо провести максимально результативную предоперационную подготовку.

Операции при инфильтративном эндометриозе отличаются сложностью хирургического вмешательства. Поэтому от предоперационной диагностики зависит укомплектованность операционной бригады с учетом междисциплинарного подхода к данной проблеме, а также позволит лечащему врачу наиболее полно проинформировать пациентку о возможных осложнениях операции и стратегиях реабилитации, что, безусловно, должно повысить комплаентность.

### Диагностика боли

Немаловажную роль в успехе ведения пациенток, страдающих инфильтративным эндометриозом, играют диагностические мероприятия по определению интенсивности болевого синдрома. Так как восприятие боли является субъективным явлением и порог чувствительности у всех пациенток разный, предложены визуальные шкалы.

Широко в клинической практике используется визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale); рис. 1.

Другой пользующейся популярностью шкалой является цифровая рейтинговая шкала (Numerical Rating Scale); рис. 2 [59].

Нейропатический компонент тазовой боли уже традиционно обсуждается в патогенезе тазовой боли, ассоциированной с инфильтративным эндометриозом. Поэтому важно внедрение соответствующих инструментов в диагностический алгоритм врачей акушеров-гинекологов. Для верификации нейропатической боли существуют анкетные листы: опросник Лидса (LANSS), NPQ, DN4 [60].

Скрупулезный подход к диагностике позволит расширить спектр фармакологических стратегий в коррекции тазовой боли и других клинических проявлений инфильтративного эндометриоза.

### Лечение

Клиницисту важно помнить, что при эндометриозе лечебную стратегию определяет ведущая симптоматика.

Менеджмент пациенток, страдающих инфильтративным эндометриозом, следует стратифицировать на 3 группы:

1. Лечение связанной с эндометриозом боли.
2. Лечение связанной с эндометриозом бесплодия.
3. Лечение пораженной эндометриозом функции органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники.

Слаженный тандем хирургии и медикаментозной терапии является залогом успеха в ведении больных инфильтративными формами эндометриоза. Как показывают исследования, наибольшей эффективностью обладает первая

Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала интенсивности боли.

Fig. 1. Visual Analogue Scale for pain intensity.



Рис. 2. Цифровая рейтинговая шкала.

Fig. 2. Numerical Rating Scale.



проведенная операция [53]. Поэтому нужно стремиться к высокой результативности оперативного вмешательства в сочетании с бережным отношением к тканям и органам, пораженным эндометриозной инфильтрацией, соблюдать при этом клинические рекомендации Минздрава России, ограничивающие применение хирургического метода у пациенток, страдающих нарушением функции внутренних органов ввиду эндометриозной инфильтрации и имеющих синдром тазовой боли.

Для медикаментозного лечения эндометриоза используются [58]:

- Анальгетики:
  - 1) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
  - 2) нейромодуляторы.
- Патогенетическая терапия:
  - 1) прогестагены;
  - 2) агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Последние исследования показывают высокую эффективность медикаментозных методов в ведении пациенток с инфильтративным эндометриозом [1].

Использование НПВП обусловлено многочисленными исследованиями, подтверждающими высокую простагландиную насыщенность тканей, пораженных эндометриозными инфильтратами. Блокирование пути циклооксигеназы НПВП подтвердило свою эффективность [61].

Однако их применение ограничено ulcerогенным действием этих лекарственных средств и может рассматриваться в качестве краткосрочной (до 3 мес) терапии болевого синдрома.

Точкой приложения нейромодуляторов (ноотропные препараты и психостимуляторы по анатомо-терапевтической-химической классификации) является нейропатическое звено тазовой боли. По данным литературы, применение таких препаратов, как амитриптилин и габапентин (с титрованием дозы в течение 3 мес), в составе комплексной терапии инфильтративных форм эндометриоза показало свою результативность [62]. В качестве альтернативы применяют нортриптилин и прегабалин, венлафаксин и дулоксетин [63].

Сравнительно новым терапевтическим решением является применение ботулинического токсина типа А (БТА). БТА уменьшает ноцицептивную трансдукцию, ингибирует высвобождение таких ноцицептивных нейропептидов, как субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид и глутамат, уменьшает возбуждение первичных сенсорных нейронов, периферическую сенсibilизацию и центральную афферентацию [64–66]. Когортное исследование 2019 г. показало эффективность использования БТА в лечении тазовой боли, обусловленной эндометриозом. Однако Канадское агентство по лекарственным препаратам подчеркнуло, что пока клиническая и экономическая целесообразность применения БТА у данной группы пациенток находится под вопросом и требует дальнейшего изучения [67].

Прогестагены признаны патогенетической терапией 1-й линии в медикаментозном лечении инфильтративных форм эндометриоза.

Диеногест (к примеру, недавно вышедший на российский рынок препарат «Зафрилл») – это лекарственное средство, специально разработанное для лечения эндометриоза. Диеногест, производное 19-нортестостерона, оказывает антипролиферативное действие на очаги эндометриоза, вызывает противовоспалительный эффект путем контроля продукции простагландинов; ингибирует неангиогенез, таким образом ограничивая рост эндометриоидных гетеротопий.

Диеногест показал свою эффективность в целой серии исследований [68–72]. Применение диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес достоверно снижало интенсивность болевого синдрома (в ряде наблюдений удавалось добиться полной регрессии боли), диспареунии, дисменореи. Диеногест не только способствует клиническому улучшению, но и уменьшает размеры эктопических эндометриоидных очагов. Длительный прием диеногеста ассоциирован со значительным улучшением физических, психических, социальных, эмоциональных и общих параметров здоровья. Диеногест также отлично зарекомендовал себя в качестве послеоперационной терапии для профилактики рецидива формирования эндометриоидных инфильтратов [73].

Эндометриоз – хроническое заболевание и требует пролонгированных терапевтических стратегий, а значит, должен отвечать строгим требованиям безопасности. Профиль безопасности использования диеногеста подтвержден по данным зарубежных и отечественных источников, где срок применения препарата был продлен до 15 мес [74–76]. Побочные эффекты, такие как аномальные маточные кровотечения, межменструальные выделения, головная боль, снижение настроения и дискомфорт в молочных железах, возникают чаще в первые месяцы приема и со временем купируются [77].

Терапия 2-й линии – аГнРГ, они представляют собой препараты, необходимые для создания «медикаментозной аменореи», т.е. обладают фармакологическими эффектами, подобными гипогонадотропному гипогонадизму. Поэтому прием аГнРГ ведет к побочным эффектам: приливы, нарушения сна, сухость влагалища, головные боли, изменения либидо и настроения, прибавка массы тела. Несмотря на эффективность в отношении инфильтративного эндометриоза, применение этих препаратов ограничено 6-месячным курсом лечения.

## Заключение

Эндометриоз является болевой точкой не только медицинского сообщества, но и социума. Его клинические симптомы влияют на многие сферы жизни пациенток: от хронического болевого синдрома до бесплодия, сопровождаются социальной дезадаптацией и психологическими расстройствами. Большим потенциалом обладают разработки неин-

вазивных методов диагностики и предикции заболевания для формулировки профилактических мероприятий и улучшения исходов лечения во всех аспектах. Неустанная работа в области изучения патогенеза заболевания не только дает новые мишени для фармакологического ответа, но и позволяет выявить новые возможности первичной и вторичной профилактики. В менеджменте пациенток, страдающих эндометриозом, подчеркнуто важен индивидуальный подход с учетом их репродуктивных планов и запросов. Хирургический и медикаментозный методы должны идти рука об руку, дополняя друг друга, и не могут противопоставляться. Женщинам, страдающим эндометриозом, должны быть доступны все возможные пути исцеления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 463058. DOI: 10.1155/2014/463058/
- Mattaliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, et al. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 277: 389–93.
- Marcellin L, Santulli P, Pinzauti S, et al. Age at menarche does not correlate with the endometriosis phenotype. *PLoS ONE.* 2019; 14 (7): e0219497. DOI: 10.1371/journal.pone.0219497
- Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, et al. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 105: 997–1002.
- Borghese B, Sibiude J, Santulli P, et al. Low birth weight is strongly associated with the risk of deep infiltrating endometriosis: results of a 743 case-control study. *PLoS One.* 2015; 10:e0117387.
- Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1325–34. DOI: 10.1093/humrep/deq039
- Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.005
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- Farland Leslie V, Eliassen A Heather, Tamimi Rulla M, et al. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ.* 2017; 358: j3778.
- Xie J, Kvaskoff M, Li Y, et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (11): 2592–9. DOI: 10.1093/humrep/deu207
- Vercellini P, Buggio L, Somigliana E, et al. 'Behind blue eyes': the association between eye colour and deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (10): 2171–5. DOI: 10.1093/humrep/deu169
- Missmer SA, Spiegelman D, Hankinson SE, et al. Natural hair color and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006; 85: 866–70.
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019; 111 (2): 327–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3 (2): 93–110.

16. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14 (2): 422–69.
17. Locci R, Nisolle M, Angioni S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 94. DOI: 10.1186/1477-7827-11-94
18. Cazacu E, Zota E, Margaritescu C, et al. Immunoeexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Mold Med J.* 2020; 63 (4): 6–11. DOI: 10.5281/zenodo.4016800
19. Zafrakas M, Kotronis K, Papasozomenou P, et al. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020; 47 (2): 147–53.
20. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases/tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J Tradit Chin Med.* 2015; 35 (5): 571–6.
21. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1994; 79: 643–9.
22. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139: 226–32.
23. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One.* 2013; 8:e76808.
24. Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Безуглова Т.В., и др. Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии E-кадгерина и β-катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14 (2): 14–20 [Mnikhovich MV, Kakturskii LV, Bezuglova TV, et al. Sravnitel'naiia immunogistokhimicheskaiia otsenka ekspressii E-kadgerina i β-katenina pri metastaticheskom i nemetastaticheskom rake molochnoi zhelezy nespetsificheskogo tipa. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2018; 14 (2): 14–20 (in Russian)].
25. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17 (10): 2715–24. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2715
26. Ефанова Н.А., Михельсон А.Ф., Лебедеенко Е.Ю., и др. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3) [Efanova NA, Mikhel'son AF, Lebedenko EU, et al. Sovremennye aspekty patogeneza osnovnykh klinicheskikh proiavlennii i perspektiv terapii endometrioza. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2018; 21 (3) (in Russian)].
27. Schulke L, Berbic M, Manconi F, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24 (7): 1695–703. DOI: 10.1093/humrep/dep071
28. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M, et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11 (3): 209–16.
29. Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, Stouffer RL. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 1115–21.
30. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–9.
31. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 3 (21). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Ссылка активна на 22.12.2020 [Orazov MR, Toktar LR. Bakterial'naia kontaminatsiia: novoe slovo v patogeneze endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 3 (21). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Accessed: 22.12.2020 (in Russian)].
32. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин. *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 22–31 [Korotkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Kletochnye i molekuliarnye faktory vrozhdennogo immuniteta v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin. *Problemy reproduksii.* 2018; 24 (6): 22–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20182406122
33. Kalinitchenko SY. Vitamin D and women's reproductive health. *Problemi reprodukcii.* 2016; 4: 28–36.
34. Evangelisti G, Barra F, Fichera M, Ferrero S. Vitamin D and endometriosis: Is there a correlation with disease severity? *Clin Exp Reprod Med.* 2020; 47 (3): 233–4. DOI: 10.5653/cerm.2019.03342
35. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент.* 2018; 16 (4): 34–9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Vitamin D<sub>3</sub> (kholeka'l'tsiferol) i tazovaiia bol', indutsirovannaia endometrioziem iaichnikov. *Trudnyi patsient.* 2018; 16 (4): 34–9 (in Russian)].
36. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
37. Pacchiarotti A, Caserta D, Sbracia M, Moscarini M. Expression of oct-4 and c-kit antigens in endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1171–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.029
38. Toullec L, Batteux F, Santulli P, et al. High Levels of Anti-GM-CSF Antibodies in Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020; 27 (1): 211–7. DOI: 10.1007/s43032-019-00021-8
39. Koninckx PR, Meuleman C, Demyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991; 55 (4): 759–65.
40. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003; 18 (1): 157–61.
41. Hoo W-L, Hardcastle R, Loudon K. Management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol.* 2017; 19: 131–8. DOI: 10.1111/tog.12375
42. Vercellini P, Fedele G, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007; 22 (1): 266–71.
43. Endometriosis: science and practice. Edited by L.C. Giudice, J.L.H. Evers, D.L. Healy. Blackwell Publishing Ltd, 2012; p. 82–3.
44. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, et al. Pelvic endometriosis and hydrourteronephrosis. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1741–4.
45. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98: 591–8.
46. Баринов С.В., Лазарева О.В., Игнат'ев Ю.Т., и др. Актуальные вопросы диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза. *Мать и Дитя в Кувбассе.* 2020; 1 (80): 10–7 [Barinov SV, Lazareva OV, Ignat'ev IuT, et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki glubokogo infiltrativnogo endometrioza. *Mat' i Ditiia v Kuzbasse.* 2020; 1 (80): 10–7 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10003
47. Chapron C, Lang JH, Leng JH, et al. Factors and regional differences associated with endometriosis: a multi-country, casecontrol study. *Adv Ther.* 2016; 33: 1385–407. DOI: 10.1007/s12325-016-0366-x
48. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, et al. Unexpected increase of the CA-19-9 tumor marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 9: 498–500.
49. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA-125, CA-19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (51): 13759.

50. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4 (4): CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165
51. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (8): e9536. DOI: 10.1097/MD.00000000000009536
52. Zannoni L, Del Forno S, Coppola F, et al. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography-colonography with contrast media and urographic phase for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study. *Jpn J Radiol.* 2017; 35 (9): 546–54. DOI: 10.1007/s11604-017-0665-4
53. Chapron C, Vieira M, Chopin N, et al. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24: 175–9.
54. Siegelman ES, Oliver ER. MR Imaging of Endometriosis: Ten Imaging Pearls. *RadioGraphics.* 2012; 32 (6): 1675–91.
55. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2009; 19: 314.
56. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, et al. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg.* 2009; 33: 822–7.
57. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20 (10): 2698–704.
58. Клинические рекомендации. Эндометриоз. Минздрав России, 2020 [Клинические рекомендация. Эндометриоз. Минздрав России, 2020 (in Russian)].
59. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017; 17 (4): 253–63. DOI: 10.17245/jdapm.2017.17.4.253
60. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Клинические рекомендации №4.* 2018 [Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Клинические рекомендации №4.* 2018 (in Russian)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
61. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci.* 2019; 15 (13): 2783–97. DOI: 10.7150/ijbs.35128
62. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А., и др. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток. *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 121–31 [Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA, et al. Differentirovannaja terapija infiltrativnogo endometrioza i sindroma khronicheskoi tazovoi boli v zavisimosti ot vegetativnogo statusa patsientok. *Problemy reprodukcii.* 2018; 24 (6): 121–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824061121
63. Слободин Т.Н., Маслова И.Г. Патогенез и современный комплексный подход в лечении болевых синдромов в неврологии. *Международ. неврол. журн.* 2018; 6 (100). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyj-kompleksnyj-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Slobodin TN, Maslova IG. Patogenez i sovremennyj kompleksnyj podhod v lechenii bolevykh sindromov v неврологии. *Международ. неврол. журн.* 2018; 6 (100). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyj-kompleksnyj-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)].
64. Aoki KR. Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of Botulinum Toxin Type A. *Neurotoxicology.* 2005; 26: 785–93. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.017
65. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting: A review of the literature. *Pain Practice.* 2008; 8: 269–76. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00202.x
66. Cui M, Khanjou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004; 107: 125–33. DOI: 10.1016/j.pain.2003.10.008
67. Tandon HK, Stratton P, Sinaii N, et al. Botulinum toxin for chronic pelvic pain in women with endometriosis: a cohort study of a painfocused treatment. *Regional Anesthesia Pain Med.* 2019; 44: 886–92. DOI: 10.1136/rapm-2019-100529
68. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 238: 120–4.
69. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res.* 2019; 12: 2371–8.
70. Bayer. Visanne Post-approval Observational Study (VIPOS) [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/20018>
71. Bayer. To evaluate effectiveness of Visanne in improving quality of life in Asian women with Endometriosis [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/2084>
72. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (8): 923–31.
73. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 216: 51–5.
74. Ebert AD, Dong L, Merz M, et al. Dienogest 2mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017; 30 (5): 560–7.
75. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24 (11): 2729–352.
76. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008; 90 (5): 1583–8.
77. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292 (3): 523–9. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности

Ю.Э. Доброхотова<sup>✉</sup>, Е.И. Боровкова

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

## Аннотация

Представлен обзор литературы, посвященный профилактике развития рака шейки матки путем проведения вакцинации от вируса папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время внедрены 3 вакцины: 4-валентная вакцина от 6, 11, 16 и 18-го типов ВПЧ, 9-валентная вакцина от 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типов и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов. Вакцинация обеспечивает защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний. После иммунизации сероконверсия развивается у 93–100% женщин и у 99–100% мужчин и эффективна в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности. Гинекология. 2021; 23 (2): 125–130. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200742

REVIEW

## Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety

Yuliya E. Dobrokhotova<sup>✉</sup>, Ekaterina I. Borovkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

The article provides a literature review on the prevention of cervical cancer by human papillomavirus (HPV) vaccination. Currently, 3 vaccines are available: the 4-valent vaccine against HPV types 6, 11, 16 and 18, the 9-valent vaccine against HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 and the bivalent vaccine against HPV types 16 and 18. Vaccination provides protection for women and men against infection with HPV and further development of HPV-associated diseases. Following immunization, seroconversion develops in 93–100% of women and in 99–100% of men and is effective in preventing incident and persistent HPV infection as well as cervical intraepithelial neoplasia. HPV immunization is ineffective in treating an existing HPV infection, genital warts, or anogenital intraepithelial neoplasia. HPV vaccination status does not affect recommendations for cervical cancer screening.

**Keywords:** human papillomavirus, vaccination, cervical cancer

**For citation:** Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety. Gynecology. 2021; 23 (2): 125–130. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200742

**В**ирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем, передающимся половым путем и вызывающим широкий спектр заболеваний с генитальной и экстрагенитальной локализацией. В настоящее время изучено более 200 типов ВПЧ, которые разделены на группы высокого и низкого онкогенного риска [1].

Стойкая вирусная инфекция с генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска вызывает практически все виды рака шейки матки. Генотипы ВПЧ 16 и 18 обуславливают примерно 70% случаев рака шейки матки в мире, а типы 31, 33, 45, 52 и 58 – еще 20%. ВПЧ типов 16 и 18 также связаны с развитием почти 90% случаев анального рака, рака ротоглотки, вульвы, влагалища и рака полового члена. ВПЧ типов 6 и 11 являются причиной до 90% случаев всех ано-

генитальных бородавок. ВПЧ крайне контагиозен, использование презерватива не защищает от заражения. В связи с этим вакцины разработаны как для защиты от заражения ВПЧ-инфекцией, так и для предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний [2–4].

В настоящее время в мире зарегистрировано 3 вакцины от ВПЧ [1]:

- 4-валентная вакцина от 6, 11, 16 и 18-го типов;
- 9-валентная вакцина от 6, 11, 16, 18, а также 31, 33, 45, 52 и 58-го типов;
- бивалентная вакцина – от 16 и 18-го типов вируса.

Все профилактические вакцины необходимы для предотвращения начальной инфекции ВПЧ и последующих поражений, связанных с ней. Терапевтические вакцины,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katyanyikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN-код: 8897-8605

<sup>✉</sup>Yuliya E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Ekaterina I. Borovkova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Katyanyikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN code: 8897-8605

предназначенные для индукции регресса уже существующих ВПЧ-ассоциированных поражений, находятся пока в стадии разработки [1].

Вакцинация женщин от ВПЧ обеспечивает надежную защиту от раковых заболеваний, возникающих в результате персистирующей вирусной инфекции. Профилактический эффект лучше всего изучен при раке шейки матки, который является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире [2–6].

По данным исследования G. Sanders и A. Taira показано, что вакцинация всех 12-летних девочек в США позволит ежегодно предотвращать более 200 тыс. ВПЧ-инфекций, 100 тыс. аномальных результатов цитологического мазка и 3300 случаев рака шейки матки [2].

Суммарное количество ВПЧ-ассоциированных раковых и предраковых заболеваний у мужчин меньше, чем у женщин. Но общая польза от вакцинации перевешивает ее потенциальные риски, и вакцинация должна проводиться в возрастном отрезке 9–26 лет [7]. Различные модели показали, что вакцинация мужчин и женщин более эффективна для снижения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, чем вакцинация только женщин [8–10].

В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) США, рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ всех женщин и мужчин в следующих возрастных диапазонах [11–13]:

- Рутинная вакцинация в возрасте от 9 до 12 лет.
- Вакцинация пациентов с 13 до 26 лет, если ранее прививка не проведена или еще не завершена серия вакцинации.
- Для взрослых 27 лет и старше рутинная вакцинация обычно не рекомендуется; решение вопроса о ее проведении должно приниматься на индивидуальной основе.

Исследования показали, что вакцинация против ВПЧ является иммуногенной, эффективной и безопасной у женщин до 45 лет. Эти рекомендации согласуются с заключением других экспертных групп в США и в Европе, включая Американскую академию педиатрии, Американскую академию семейных врачей, Американский колледж акушеров-гинекологов, Американское онкологическое общество и Американское общество клинической онкологии по профилактике рака шейки матки [14–16].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует сместить основные акценты вакцинопрофилактики на девушек в возрасте от 9 до 14 лет, а для других возрастов вакцинацию проводить только в случае наличия экономических ресурсов в стране. По рекомендациям Американского общества клинической онкологии для стран с ограниченными ресурсами приоритетным остается проведение ежегодного цитологического скрининга на рак шейки матки [17, 18].

В пределах рекомендуемого возрастного диапазона оптимальным временем для иммунизации против ВПЧ является период до начала половой жизни. Ни одна из доступных вакцин против ВПЧ не лечит, не ускоряет клиренс вируса и регресс уже развившихся вирус-ассоциированных заболеваний. Наличие аномального теста по Папаниколау, генитальных бородавок или ВПЧ не является противопоказанием к проведению иммунизации [17].

В России 4-валентная вакцина зарегистрирована для применения у девушек и женщин в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения следующих заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов:

- рак шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала;
- аногенитальных кондилом (condiloma acuminata);

- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3-й степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*;
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища 1/2/3-й степени;
- внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3-й степени.

График вакцинации зависит от возраста пациента [10, 16, 17]. В возрасте от 9 до 13 лет вводится 2 дозы вакцины с интервалом в 6 мес. Если вторую дозу вводили менее чем через 5 мес после первой, инъекцию следует повторять минимум через 12 нед после второй дозы и минимум через 5 мес после первой.

С 14 лет вакцинация проводится трехкратно по схеме 0–2–6 мес. Минимальный интервал между первыми 2 дозами составляет 4 нед, между второй и третьей дозами – 12 нед, а между первой и третьей дозами – 5 мес. Если препарат вводился с более коротким интервалом, инъекцию следует повторять после минимального рекомендуемого промежутка с момента окончания самой последней дозы. Максимальный интервал между первой и третьей дозами вакцины составляет 12 мес [19].

Вакцину против ВПЧ можно безопасно проводить одновременно с другими прививками (столбняк, коклюш, дифтерия, инактивированная вакцина от полиомиелита), но делать укол необходимо в другое анатомическое место. Это не оказывает негативного влияния на формирование иммунного ответа профилактируемых заболеваний [20, 21].

Эффективность 2 доз вакцины в возрасте до 13 лет имеет сходную или большую иммуногенность по сравнению с 3 дозами у женщин старшего возраста [21]. Это доказано в исследовании 1518 участниц, отобранных случайным способом для вакцинации 9-валентной вакциной. Показано, что титры сформированных противовирусных антител неизменно выше среди девушек в возрасте от 9 до 14 лет, которым введено 2 дозы вакцины с интервалом в 6 или 12 мес, по сравнению с женщинами в возрасте от 16 до 26 лет, которые получили 3 дозы вакцины в течение 6 мес [20–22].

В другом исследовании, включившем более 590 тыс. жительниц Дании, доказано, что вакцинация с 14 лет вне зависимости от дозирования (2 или 3 дозы вакцины) связана со значительным снижением риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) III по сравнению с невакцинированными пациентками [22].

Вакцинация против ВПЧ может проводиться без специальной подготовки и обследования. Серологическое или ВПЧ-тестирование не требуется [17]. Тестирование на беременность также необязательно. Из-за возможного обморока рекомендуется после введения препарата выдерживать 15-минутный период в сидячем или лежачем положении [17].

Поствакцинальные серологические тесты не проводятся, так как нет никаких доказательств, что титр антител свидетельствует об эффективности препарата. Вакцины против ВПЧ продемонстрировали надежную защиту от заболеваний, связанных с ВПЧ, и нет никаких доказательств необходимости проведения ревакцинации. Для пациентов, которые уже завершили серию прививок против ВПЧ с использованием 2- или 4-валентного препарата, ревакцинация 9-валентной вакциной, вероятно, имеет незначительную индивидуальную пользу.

## Особые случаи

- 1. Беременные и кормящие.** Проведение вакцинации от ВПЧ во время беременности не рекомендуется из-за ограниченной информации о ее безопасности. Однако есть данные, что при непреднамеренном введении вакцины во время беременности риск развития

акушерских осложнений не повышается. Вакцинация разрешена на фоне грудного вскармливания, поскольку субъединичные вакцины не влияют на его безопасность [17, 18].

**2. Наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний.** Наличие в анамнезе генитальных бородавок, положительного результата теста на ВПЧ или аномального мазка на онкоцитологию с шейки матки, влагалища, вульвы или анального канала указывает на предшествующую ВПЧ-инфекцию, но необязательно связанную с типами вируса, включенными в вакцину. Вакцинация рекомендуется лицам в возрасте от 9 до 45 лет даже при наличии доказательств существования предшествующей инфекции [23]. Однако пациентов следует проинформировать, что вакцинация не окажет терапевтического эффекта на существовавшую ранее ВПЧ-инфекцию или заболевание, связанное с вирусом, а потенциальная польза от вакцинации против ВПЧ не так велика, как если бы они были вакцинированы до своего полового дебюта [1, 3, 12].

**3. Пациенты с ослабленным иммунитетом.** Пациенты с ослабленным иммунитетом (дефицит антител к В-лимфоцитам, полные или частичные дефекты Т-лимфоцитов, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, трансплантация, аутоиммунное заболевание и иммуносупрессивная терапия), особенно реципиенты трансплантата и ВИЧ-инфицированные с количеством клеток CD4 < 200 клеток/мкл, имеют особенно высокий риск заболевания, связанного с ВПЧ [20, 24]. Вакцинация против ВПЧ с применением 3 доз рекомендуется всем пациентам в возрасте до 26 лет, если они еще не привиты ранее.

### Эффективность и иммуногенность

Сероконверсия – это выработка организмом специфических антител или повышение их титров в ответ на присутствие какого-либо антигена, который попадает в организм, как правило, в результате инфекции или вакцинации. После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакцинами частота сероконверсии антител составляет от 93 до 100% у женщин и от 99 до 100% у мужчин [1, 13, 22–24]. Выявленные титры антител выше у молодых (до 26 лет), чем у людей среднего возраста. Не существует определенного минимального порогового титра антител, необходимого для защиты, но показано, что сероконверсия снижает риск повторного заражения ВПЧ [24].

Все первоначальные исследования эффективности ограничены сексуально активными женщинами в возрасте от 15 лет и старше. Для каждой из трех вакцин средние геометрические титры (GMT) поствакцинальных антител у женщин в возрасте от 9 до 15 лет в 2 раза выше, чем у женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Аналогичным образом GMT поствакцинальных антител у мужчин в возрасте от 9 до 26 лет по крайней мере сопоставимы с таковыми у женщин в возрасте от 16 до 26 лет [25, 26]. При непосредственном сравнении иммуногенности 4- и 2-валентных вакцин против ВПЧ у женщин в возрасте от 18 до 45 лет иммунизация 2-валентной вакциной индуцировала GMT сывороточных нейтрализующих антител в 2,3–4,8 раза выше для ВПЧ 16-го типа и в 6,8–9,1 раза выше для ВПЧ 18-го типа во всех возрастных группах по сравнению с 4-валентной вакциной [27]. Однако неизвестно, влияет ли индукция более высоких титров антител к ВПЧ 16 и 18-го типа на степень и продолжительность защиты.

Вакцинация против ВПЧ эффективна в профилактике заболеваний шейки матки, включая интраэпителиальную

неоплазию (CIN II или III) и аденокарциному *in situ*. Это продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях 4-, 9- и 2-валентных вакцин и подтверждено популяционными данными из регионов, сообщающих о снижении частоты заболеваний шейки матки после внедрения вакцинации. Кроме того, показано, что 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ дополнительно снижают частоту развития интраэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN – vaginal intraepithelial neoplasia) и вульвы (VIN – vulvar intraepithelial neoplasia). Эффективность вакцинации наиболее высока у тех, у кого ранее не было ВПЧ-инфекции [28].

В крупных исследованиях, проведенных для лицензирования вакцин против ВПЧ, исходный статус инфекции определялся с помощью серологического тестирования и обнаружения ДНК в образцах шейки матки.

#### Четырехвалентная вакцина против ВПЧ

В двух крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнивали 4-валентную вакцину против ВПЧ с плацебо среди более чем 17 тыс. женщин в возрасте от 15 до 26 лет. Через 3 года эффективность вакцины для профилактики CIN II–III составила от 97 до 100%. Эффективность профилактики VIN II–III и VaIN II–III на уровне 100% среди групп, привитых до инфицирования [20, 21].

#### Девятивалентная вакцина против ВПЧ

Международное рандомизированное исследование сравнивало 9-валентную вакцину с 4-валентной у 14 тыс. женщин в возрасте от 16 до 26 лет [29]. Эффективность 9-валентной вакцины для предотвращения CIN II–III, VIN II–III и VaIN II–III, связанных с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 (типы, не содержащиеся в 4-валентной вакцине), составила 97%. В общей популяции участников исследования показатели заболеваемости цервикальной, влагалищной и вульварной неоплазией оказались одинаковыми среди женщин, получавших 9-валентную вакцину, и женщин, получавших 4-валентную вакцину (14 случаев/1000 человеко-лет в обеих группах).

#### Бивалентная вакцина против ВПЧ

Два больших рандомизированных исследования сравнивали 2-валентную вакцину против ВПЧ с плацебо или вакциной-компаратором не из ВПЧ у женщин в возрасте от 15 до 25 лет [1, 3, 28]. В обоих исследованиях эффективность вакцины оказалась высокой в группах, не зараженных ВПЧ. Например, в одном из исследований, в котором участвовали более 18 тыс. женщин, эффективность в профилактике CIN II–III, вызванной онкогенными типами ВПЧ, через 4 года наблюдения составила 99% среди незараженных пациенток. При анализе эффективности вакцинации у пациенток, уже инфицированных ВПЧ, эффективность бивалентной вакцины составляла 65% для CIN II и 93% для CIN III [21, 22].

В исследовании 5752 женщин старше 25 лет, которые привиты 2-валентной вакциной или плацебо, наблюдение продолжалось в течение 84 мес. В конце 6-го года CIN I выявлена у 22% пациенток. Среди тех, кто ранее не имел инфекции ВПЧ, эффективность вакцины составила 91% [21, 22].

В систематическом обзоре исследований, оценивающих частоту заболеваний, связанных с ВПЧ, через 5–9 лет после вакцинации, выявление CIN II–III и карциномы *in situ* снизилось на 51% в возрасте 15–19 лет (относительный риск 0,49, 95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,58) и на 31% среди женщин в возрасте от 20 до 24 лет (относительный риск 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84) [7]. Снижение частоты заболеваний шейки матки оказалось наибольшим в странах

с высоким уровнем охвата вакцинацией. В исследовании из Нью-Мексико в США, где охват вакцинацией варьировался от 17 до 40%, частота CIN постоянно снижалась среди женщин в возрасте от 15 до 19 лет в период между 2007 и 2014 г. (сокращение на 10–40% ежегодно для CIN II и CIN III соответственно) [15, 16].

### **Аногенитальные бородавки**

Клинические испытания продемонстрировали эффективность применения 4-валентной вакцины против ВПЧ для предотвращения аногенитальных бородавок (*condylomata acuminata*), которые чаще всего вызваны ВПЧ 6 и 11-го типов. Двухвалентная вакцина не предотвращает риска развития аногенитальных бородавок.

В большом рандомизированном исследовании среди женщин в возрасте от 16 до 24 лет эффективность 4-валентной вакцины для профилактики кондилом вульвы и влагалища составила 100% для ранее не инфицированных и от 70 до 78% среди ранее инфицированных ВПЧ [17].

В наблюдательном исследовании, включившем около 400 тыс. датских женщин, родившихся в период с 1989 по 1999 г., применение 4-валентной вакцины связано со значительно более низким риском развития генитальных бородавок (229 случаев среди 248 403 вакцинированных против 2241 случай среди 151 367 непривитых людей в течение 3,5 года наблюдения) [29].

В исследовании, проведенном в Австралии, частота рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани у детей снизилась с 0,16 до 0,02 случая на 100 тыс. детей в возрасте от 5 до 9 лет после введения в национальную программу обязательной вакцинации женщин 4-валентной вакциной [1]. В некоторых небольших исследованиях также высказано предположение, что вакцинация против ВПЧ связана с уменьшением потребности в хирургическом вмешательстве у пациентов с уже существующим респираторным папилломатозом [2].

### **Продолжительность иммунитета после введения вакцины**

Защита от развития неоплазии шейки матки, влагалища и вульвы сохраняется как минимум в течение 10 лет и связана со стабильно высоким уровнем антител после вакцинации [2, 3, 21]. Следует заметить, что точный уровень антител, необходимый для защиты от инфекции, неизвестен.

### **Безопасность**

Все вакцины против ВПЧ имеют документально подтвержденную безопасность, и обширные данные после лицензирования (после одобрения и клинического использования) 4-валентной вакцины подтверждают ее профиль безопасности. Все вакцины представляют собой вирусоподобные частицы (VLP), которые имитируют вирусный капсид, не содержат генетического материала и производятся в биологических системах, имеющих надежные данные о безопасности [1, 21].

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин Всемирной организации здравоохранения заявил, что профиль выгоды и риска для вакцины от ВПЧ остается благоприятным [29].

Четырехвалентная вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением местных реакций в области инъекции. Синкопальные реакции после вакцинации отмечаются достаточно часто у подростков, в связи с чем после введения препарата рекомендуется в течение 10–15 мин оставаться в сидячем или лежачем положении [29, 30].

В период с июня 2006 по март 2013 г. в США распространено приблизительно 57 млн доз 4-валентной вакцины. За

это время Система сообщений о побочных эффектах вакцины (VAERS) получила 21 194 сообщения о побочных эффектах после иммунизации среди женщин. Подавляющее большинство (92%) из них считались умеренными [30]. Среди серьезных событий наиболее часто отмечались головная боль, тошнота, рвота, усталость, головокружение, обморок и общая слабость. Не выявлено повышенного риска развития синдрома Гийена–Барре по сравнению с другими вакцинами в аналогичных возрастных группах [31].

Независимый комитет по безопасности пришел к выводу, что синкопальные события в тот же день (отношение шансов 6,0, 95% ДИ 3,9–9,2) и местные кожные реакции в течение 2 нед после вакцинации (отношение шансов 1,8, 95% ДИ 1,3–2,4) – единственные побочные эффекты, которые могут быть связаны с введением вакцины [10, 18].

Среди других возможных нежелательных явлений от вакцинации описаны:

- Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Риск ВТЭ, по сообщениям VAERS, выше для 4-валентной вакцины по сравнению с другими вакцинами. Из 31 пациента с тромбоэмболией, зарегистрированных в течение 2008 г., 28 (90%) имели известный фактор риска (прием комбинированных оральных контрацептивов, семейный анамнез нарушения свертываемости крови). Кроме того, в исследовании 1,6 млн датских женщин, из которых 30% получили 4-валентную вакцину против ВПЧ, зарегистрировано 4 тыс. случаев ВТЭ, но не выявлено никакой связи между вакциной и ВТЭ [21].
- Риск развития анафилактической реакции на введение 4-валентной вакцины не подтвержден. В национальной программе массовой вакцинации в Австралии частота анафилаксии составляла 2,6 на 100 тыс. доз [31]. Однако проведенный далее анализ каждого случая не выявил связи между изучаемыми событиями. В системе эпиднадзора VAERS США общий коэффициент риска развития анафилактической реакции на введение препарата составил 0,1 случая на 100 тыс. распределенных доз [8].
- Риск развития неврологических реакций. Сообщалось о возможной причинно-следственной связи между вакцинацией против ВПЧ и развитием рассеянного склероза и других демиелинизирующих расстройств. В исследовании почти 4 млн шведских и датских женщин в возрасте от 10 до 44 лет проведение 4-валентной вакцинации не связано с демиелинизирующими заболеваниями, включая рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, поперечный миелит и острый диссеминированный энцефаломиелит [31].

По поводу 9-валентной вакцины имеется значительно меньше данных, чем для 4-валентной вакцины. Хотя общий профиль безопасности выглядит аналогичным. При анализе 7 исследований, в которых более 15 тыс. человек получали по меньшей мере 1 дозу 9-валентной вакцины, наиболее распространенными побочными эффектами стали слабые или умеренные реакции в месте инъекции (боль, эритема и отек) [31]. Это происходило несколько чаще, чем с 4-валентной вакциной. Частота системных побочных эффектов (головная боль, лихорадка, тошнота, головокружение) оказалась одинаковой у 9- и 4-валентной вакцин. Серьезные побочные эффекты имели место менее чем у <0,1% пациентов.

Бивалентная вакцина. Данные крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований показывают, что бивалентная вакцина против ВПЧ безопасна. В исследовании, включившем более 18 тыс. женщин в возрасте от 15 до 25 лет, не выявлено серьезных побочных эффектов от

вакцинации. В США получено 52 сообщения в VAERS о побочных эффектах после введения 2-валентной вакцины до сентября 2011 г., и 98% из них признаны несерьезными [31].

В некоторых странах, таких как Австралия, Великобритания и Дания, достигнут относительно высокий уровень охвата вакцинацией против ВПЧ (>60%) за счет включения вакцины в национальные программы вакцинации [11, 12, 31]. В США предполагаемый охват вакцинацией среди женщин и мужчин в возрасте от 13 до 17 лет составляет 63 и 50% (для 1 дозы вакцины) и 42 и 28% (для полного курса вакцинации) [21, 29, 31].

### Резюме и рекомендации

- В настоящее время разработаны и внедрены 3 вакцины от ВПЧ: 4-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, 9-валентная вакцина от ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и бивалентная вакцина от ВПЧ 16 и 18-го типов.
- Вакцинация 9-, 4- или 2-валентной вакциной против ВПЧ обеспечивает защиту для женщин и мужчин от инфицирования и развития в последующем ВПЧ-ассоциированных заболеваний.
- В соответствии с рекомендациями АСІР рекомендована плановая вакцинация против ВПЧ для женщин (класс 1А) и мужчин (класс 1В) в следующих возрастных диапазонах:
  - всем в возрасте от 9 до 12 лет;
  - для подростков и взрослых в возрасте от 13 до 26 лет, которые ранее не вакцинированы или которые еще не завершили серию вакцин.
- Рекомендовано использовать 9-валентную вакцину против ВПЧ (степень 1В).
- Согласно рекомендациям АСІР в возрасте до 13 лет достаточно провести двукратную вакцинацию с интервалом в 6 мес (степень 2С). Для пациенток старше 13 лет проводится трехкратное введение вакцины. Пациенты с ослабленным иммунитетом также должны получить серию из 3 доз.
- Вакцинация против ВПЧ во время беременности не рекомендована из-за отсутствия достаточной информации о ее безопасности.
- После иммунизации 9-, 4- и 2-валентной вакциной сообщалось о сероконверсии у 93–100% женщин и 99–100% мужчин.
- Многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность 4-, 9- и 2-валентной вакцин против ВПЧ в отношении предотвращения инцидентной и персистирующей ВПЧ-инфекции и развития CIN. Также показали высокую эффективность против вагинальной и вульварной неоплазии 4- и 9-валентные вакцины против ВПЧ. Они продемонстрировали эффективность против генитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6 и ВПЧ 11, а также снижение анальной интраэпителиальной неоплазии, оральная и анальная инфекции ВПЧ у женщин.
- Данные как регистрационных испытаний, так и систем наблюдения за безопасностью после выдачи лицензии показывают, что вакцина безопасна и хорошо переносится, за исключением легких реакций в месте инъекции. Поствакцинальные синкопальные явления стали потенциальным серьезным побочным эффектом, хотя они не являются специфичными для вакцины против ВПЧ.
- Клиницистам следует помнить, что иммунизация против ВПЧ неэффективна для устранения уже имеющейся

инфекции ВПЧ, генитальных бородавок или аногенитальной интраэпителиальной неоплазии. Статус вакцинации против ВПЧ не влияет на рекомендации по скринингу рака шейки матки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Trimble CL, Morrow MP, Kravnyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015; 386: 2078.
2. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 37.
3. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394: 497.
4. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 337.
5. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 130.
6. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68: 698.
7. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 22.
8. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 1154.
9. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017; 129: e173.
10. Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, et al. Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9–14 Years: A Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2017; 215: 1711.
11. International Papillomavirus Society (IPVS). Available at: <http://ipsoc.org/>. Accessed: 05.07.2017.
12. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, et al. Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 21.
13. Arrossi S, Temin S, Garland S, et al. Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. March 17, 2017. Available at: [http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/resource-stratified?et\\_cid=39041084&et rid=463563306&linkid=http%3A//www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline#/24681](http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/resource-stratified?et_cid=39041084&et rid=463563306&linkid=http%3A//www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline#/24681). Accessed: 17.03.2017.
14. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 67.

16. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis.* 2016; 214: 525.
17. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA.* 2016; 316: 2411.
18. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. *JAMA.* 2017; 317: 1687.
19. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer.* 2020; 126: 1656.
20. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 608.
21. McClymont E, Lee M, Raboud J, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 788.
22. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 1339.
23. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 1183.
24. Brophy J, Bitnun A, Alimenti A, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Living With HIV. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: 595.
25. Levin MJ, Huang S, Moscicki AB, et al. Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine.* 2017; 35: 1712.
26. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD009069.
27. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018; 217: 208.
28. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2019; 219: 1016.
29. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 852.
30. Vaccine uptake guidance and the latest coverage data. Public Health England. Available at: <https://www.gov.uk/government/collections/vaccine-uptake>. Accessed: 20.07.2015.
31. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 375.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Болезни шейки матки – неочевидные последствия недостаточности мышц тазового дна

М.Р. Оразов✉, Л.Р. Токтар, Г.А. Каримова, В. Пак, К. Ли, И.А. Муллина

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

## Аннотация

В обзоре литературы представлены отечественные и зарубежные данные, касающиеся взаимосвязи недостаточности тазового дна (НТД) и заболеваний шейки матки, найденные в системах PubMed, Scopus, Embase и eLibrary за последние 10 лет. В первую очередь, эта взаимосвязь реализуется вследствие нарушений биоценоза влагалища как самого раннего клинического проявления НТД. Описаны распространенность НТД, классификация, факторы риска развития НТД. Приведены основные методы лечения и их осложнения. Представлены данные об изменении биоценоза влагалища при НТД. Уделено внимание риску развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки при НТД.

**Ключевые слова:** недостаточность мышц тазового дна, пролапс, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, микробиота, микробиом, биоценоз влагалища, лактобактерии

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Каримова Г.А., Пак В., Ли К., Муллина И.А. Болезни шейки матки – неочевидные последствия недостаточности мышц тазового дна. Гинекология. 2021; 23 (2): 131–136. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200778

REVIEW

## Diseases of the cervix – non-obvious consequences of pelvic floor muscle failure

Mekan R. Orazov✉, Liliia R. Toktar, Gulirano A. Karimova, Veronica Pak, Ksenia Li, Irina A. Mullina

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

The literature review presents domestic and foreign data on the relationship between pelvic floor dysfunction (PFD) and cervical diseases found in PubMed, Scopus, Embase and eLibrary systems over the past 10 years. This relationship is mainly realized due to alterations in vaginal biocenosis as the earliest clinical manifestation of PFD. The article describes PFD prevalence, classification, and risk factors for PFD. It also describes main methods of treatment and their side effects. The article provides data on changes in the vaginal biocenosis in PFD. Attention is paid to the risk for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in PFD.

**Key words:** pelvic floor dysfunction, prolapse, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, microbiota, microbiome, vaginal biocenosis, lactobacilli

**For citation:** Orazov MR, Toktar LR, Karimova GA, Pak V, Li K, Mullina IA. Diseases of the cervix – non-obvious consequences of pelvic floor muscle failure. Gynecology. 2021; 23 (2): 131–136. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200778

**С**индром недостаточности тазового дна (НТД), кодируемый в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как N81.8 – Другие формы выпадения женских половых органов (недостаточность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазового дна) – это многокомпонентная проблема. Проблематика НТД в первую очередь охватывает тяжелые последствия синдрома, приводящие к целому спектру болезней и состояний, сни-

жающих качество жизни и имеющих важное социальное значение [1, 2].

Распространенность НТД, по данным литературы, сильно варьирует, что, безусловно, связано и с типом исследований, и с критериями оценки синдрома, но главная причина большого разброса эпидемиологических цифр – это отсутствие четкого консенсуса о симптомокомплексе НТД. Как правило, исследования касаются довольно выраженных анатомиче-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Токтар Лилия Равильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского фак-та, Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru

**Каримова Гулирано Алавитдиновна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: guliranon@icloud.com

**Пак Вероника** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: veronica@icloud.com

**Ли Ксения** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: veronica@icloud.com

**Муллина Ирина Александровна** – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Liliia R. Toktar** – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru

**Gulirano A. Karimova** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: guliranon@icloud.com

**Veronica Pak** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: veronica@icloud.com

**Ksenia Li** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: veronica@icloud.com

**Irina A. Mullina** – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

ских изменений, основанных на данных гинекологического осмотра, когда пропустить нарушенное состояние промежности невозможно даже начинающим специалистам. Речь идет о нарочитом зиянии половой щели, «когда во влагалище можно заглянуть, как в замочную скважину» [3], недержании мочи, анальной инконтиненции, манифестированном пролапсе тазовых органов. Но зачастую не учитываются весьма распространенные ранние проявления нарушений тазового дна, когда только специальные знания заставят врача задуматься о его недостаточности и провести тщательное перинеологическое исследование (перинеальный птоз; гипотрофия или дистрофия мышц тазового дна; истинная соединительнотканная недостаточность; дисоргазмия; зияние половой щели, «прикрытое» гипертрофическими половыми губами; нарушения биоценоза влагалища, болезни шейки матки и пр.).

В то время как в публикациях, посвященных пролапсу тазовых органов, встречаемость НТД достигает 50%, в других исследованиях авторы показывают гораздо более низкую распространенность – около 3–5% [4–6]. Иногда исследования анатомических изменений странным образом строятся исключительно на результатах анкетирования, что не может быть объективным; в других случаях, также демонстрируя односторонний взгляд, – только на основании выборочек пациентов, поступивших в клиники для оперативного лечения, т.е. имеющих выраженную анатомическую симптоматику [1, 7]. Таким образом, в любых из этих исследований картина проблемы остается неполной.

Считается, что частота НТД значительно увеличивается с возрастом. Так, у женщин в возрасте от 20 до 29 лет она составляет около 6%, у женщин в возрасте от 50 до 59 лет – около 30%, в возрасте 80 лет – до 50% и выше [8]. Ожидается, что с увеличением продолжительности жизни и увеличением демографической группы женщин старше 65 лет в ближайшем будущем нарушения тазового дна станут серьезной проблемой не только здоровья женщин, но и здравоохранения в целом [9]. Но если рассматривать НТД как длительно развивающийся синдром с постепенным вовлечением все новых звеньев патогенеза, а вместе с ними – постоянным накоплением и усугублением клинических проявлений, то смеем утверждать – эта огромная амплитуда между встречаемостью НТД в репродуктивном, перименопаузальном и позднем постменопаузальном периодах может быть сильно сокращена при учете всех, а не только выраженных симптомов.

Одной из попыток анатомической стандартизации состояния тазового дна стало внедрение в 1996 г. классификации с использованием системы количественного определения пролапса органов малого таза Международного общества недержания мочи (ICS POP-Q) [10], с тех пор снижавшей себе славу наиболее объективного и точного способа диагностики рассматриваемых состояний. Эта классификация широко используется и клиницистами всего мира, и исследователями в области перинеологии (пролаптологии) [11].

Следует отметить, что указанный способ диагностики позволяет выявить пролапс тазовых органов, но не дает возможности оценить его продромальные состояния. В качестве контрольной точки для оценки степени пролапса система квантификации, как и другие классификации десценции тазовых органов, использует структуру, движущуюся при развитии НТД, – девственную плеву. Не подлечу сомнению тот факт, что развитие НТД связано с все большим пролабированием не только матки и смежных с ней органов, но и самих структур тазового дна и вульвы, в том числе hymen (или ее остатков). Значит, девственную плеву нельзя использовать как четкий ориентир пролапса! Кроме

того, несмотря на применение ICS POP-Q в течение 25 лет, по-прежнему отсутствует определение нормы для органов малого таза и структур тазового дна, от которой следовало бы отталкиваться [12].

Таким образом, сама суть применения ICS POP-Q отражает недоверие в количественной оценке собственно степени опущения (но, скорее всего, при манифестированной десценции тазовых органов этой погрешностью можно пренебречь), а главное – невозможность использования этого инструмента для оценки степени перинеального птоза.

На чем же может строиться объективизация ранних форм НТД, если анатомические нарушения незначительны, неочевидны? Следует признать вопреки распространенному мнению о манифестации рассматриваемого синдрома в первую очередь пролапсом тазовых органов и недержанием мочи – это уже довольно поздние, грубые клинические изменения. В то же время существуют и более ранние проявления слабости структур тазового дна.

Существует большое число работ, рассчитывающих факторы риска НТД. Среди них предрасполагающие, не поддающиеся изменению факторы (этнические и индивидуальные генетические особенности, пол, возраст), а также корригируемые факторы риска (род занятий и образ жизни, ожирение, курение, инфекции, гормональный статус, дисплазия соединительной ткани, роды через естественные родовые пути, вызывающие повреждение мышц, соединительной ткани, сосудов и нервов) [13], но среди типично указываемых факторов отсутствуют нарушения биоценоза влагалища.

Между тем, **нарушение биоценоза влагалища** является и одним из факторов риска возникновения нарушений тазового дна, и акушерской травмы промежности как триггера НТД, но и одним из самых недооцененных проявлений синдрома НТД. Оно может быть связано как с нарушением естественной барьерной функции тазового дна при его слабости, так и с длительным использованием влагалищного пессария как паллиативного способа лечения пролапса гениталий. Кроме того, изменение состава микрофлоры может возникать и усугубляться в связи с антисептической обработкой операционного поля и профилактикой инфекционных осложнений во время хирургического лечения НТД.

Изучение биоценоза влагалища и факторов, влияющих на его состояние, много лет находится в центре внимания. Микроэкологическая репродуктивная система женщины включает в себя различные микроорганизмы, метаболиты, иммунные комплексы и баланс взаимодействий между ними, что играет важную роль в поддержании локального гомеостаза [14]. Функционирование и слаженное взаимодействие всех звеньев микробиоценоза обеспечивается деятельностью иммунной, эндокринной системы, а также внешней средой [15]. Исследуя органы мочеполовой системы у женщин репродуктивного возраста, можно выявить различные микробные сообщества в цервикальном канале, матке, маточных трубах и т.д. [16]. Многочисленные данные говорят о том, что микробиом репродуктивного тракта является нестерильным на всем своем протяжении [17]. С одной стороны, подтверждено, что влагалище является вмещителем для триллиона бактерий, с другой – матка и маточные трубы длительное время считались стерильными, а шейка матки являлась идеальным защитным барьером [18].

Зияющая половая щель свидетельствует о серьезных дегенеративно-дистрофических изменениях в структуре вульвовагинальных тканей, повышая вероятность инфицирования половых путей [19, 20]. С возрастом у женщины уровень половых гормонов и микробиом влагалища подвергаются негативным

изменениям [21], что добавляет обстоятельств, снижающих факторы защиты влагалищного биотопа у пациенток с НТД.

По данным многочисленных исследований, у пациенток с НТД выявляется дисбиоз влагалищной микрофлоры в 79% случаев [22]. Изменения нормальной микрофлоры влагалища при НТД представлены преобладанием многочисленных факультативных микроорганизмов, причем в 75% случаев отмечено формирование 3–5-компонентных ассоциаций [23]. Высокий уровень рН, выявляемый при НТД, создает благоприятные условия для размножения аэробной микрофлоры (кишечная палочка, стрептококки и стафилококки, грибы рода *Candida*), которая часто сопровождается явлениями вагинита. Также достоверно чаще при НТД выявляется бактериальный вагиноз, сопровождающийся жалобами на обильные бели, нестерпимый зуд и положительным аминным тестом [15].

В свою очередь, в литературе присутствуют данные, позволяющие оценить влияние биоценоза влагалища на развитие инфекционных осложнений оперативной коррекции НТД [15, 24]. Сам по себе микробный фактор имеет неоспоримое влияние на процессы репарации ткани влагалища и также может влиять на отдаленные результаты после оперативного лечения по поводу несостоятельности мышц тазового дна. Закономерно число инфекционных послеоперационных осложнений коррелирует со степенью тяжести нарушений флоры влагалища перед операцией. Это еще раз доказывает необходимость не только подготовки полового тракта женщин к операции, но и сам факт связи синдрома НТД и пролапса с патологическими изменениями биотопа влагалища, а значит, необходимость хирургически восстановить нарушенную архитектуру структур тазового дна и топографию органов малого таза в том числе для улучшения микробиоценоза.

Среди представителей влагалищного биотопа лидирующие позиции занимают лактобактерии, преимущественно *Lactobacillus acidophilus* (86,7%), а также *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus cellobiosus* [25], которые конкурируют с другими микроорганизмами за возможность адгезии к клеткам влагалищного эпителия, стимулируя локальный иммунитет [25]. Для нормализации дотации лактобактерий и поддержания нормоценоза влагалища существует широкая линейка препаратов, одним из которых является Лактонорм – современный вагинальный пробиотик нового поколения, содержащий «живые», не подвергшиеся генной модификации штаммы ацидофильных лактобактерий – NK1, NK2, NK5 и NK12. Эффективность и безопасность препарата подтверждена в ряде исследований [26, 27].

Проведя изучение различных вариантов оперативного лечения НТД на флору влагалища, E. de Castro и соавт. (2019 г.) рандомизированно исследовали влияние пластических операций влагалищным и абдоминальным доступом у пациенток старше 55 лет [28]. Нормальная флора влагалища (у пациенток, подготовленных к хирургическому лечению!) выявлена только у 1/2 (51,7%) из них, тогда как у остальных пациенток флора вовсе не содержала лактобактерий. Тем не менее бактериальный вагиноз отмечен авторами публикации только у 1,7% пациенток. Это означает, что 48,3% женщин (100–51,7%), скорее всего, имели накануне операции разнообразные нарушения влагалищного биотопа (вагиниты, вагинозы), а в процессе подготовки к операции из 2 этапов регламентированной терапии этих состояний успели провести лишь I – санацию влагалища (без II этапа – восстановления лактобациллярной флоры, которая не может абсолютно отсутствовать даже у очень пожилых женщин). Безусловно, данные обстоятельства искажают выводы указанной работы, согласно представленным результатам кото-

рой у пациенток не выявлено изменения типа флоры, числа лактобактерий, признаков воспалительного процесса и бактериального вагиноза после оперативного лечения по сравнению с состоянием до операции вне зависимости от типа оперативного лечения [29].

Изменения микрофлоры влагалища у пациенток с НТД верифицированы в связи с использованием влагалищных пессариев. Пессарии обеспечивают поддержку связанных структур таза и снимают давление на мочевой пузырь и кишечник, чтобы предотвратить или отсрочить необходимость хирургического вмешательства [30]. В рандомизированном клиническом исследовании R. Cheung и соавт. (2016 г.) показано, что применение пессария совместно с упражнениями для укрепления мышц тазового дна значительно повышает качество жизни женщин с НТД по сравнению с пациентками, использующими только упражнения для укрепления мышц тазового дна [31]. Тем не менее ряд исследователей считают оперативное лечение предпочтительнее, поскольку применение пессариев сопряжено с риском пролежней и инфекционных осложнений [32] и является лишь паллиативной мерой [33].

Еще в 2000 г. проведено исследование B. Alnaif и H. Drutz, которое показало связь между применением влагалищного пессария, курением и развитием бактериального вагиноза [34]. Согласно полученным данным, частота бактериального вагиноза у пациенток, применяющих пессарий, составляет 33%, что в 3,3 раза выше, чем у пациенток контрольной группы ( $p=0,0002$ ). Для сравнения – курение в качестве независимого фактора риска повышает частоту развития бактериального вагиноза в 2,9 раза ( $p=0,0013$ ) [35]. Несмотря на такой значительный вклад ношения влагалищного пессария (понятно, что у всех этих пациенток разные степени пролапса тазовых органов и НТД) в формирование бактериального вагиноза, авторы обращают внимание, что применение пессария являлось эффективным консервативным методом лечения НТД в исследуемой группе пациенток. Это парадоксальное утверждение кажется логичным, если рассматривать нарушение влагалищного биотопа как самостоятельное патологическое состояние – вне контекста НТД. Но, если учесть, что дисбиотические процессы полового тракта являются неотъемлемым проявлением НТД, смысл этой и подобных работ уже не кажутся столь линейными, но выводы – односторонни.

Сходные данные получены в исследовании S. Coelho (2017 г.). Согласно полученным данным, у женщин с НТД, использующих влагалищный пессарий, чаще в сравнении с контрольной группой – НТД без пессария – имеют место патологические влагалищные бели (84% vs 62,2%), зуд (20% vs 2,2%) и декубитальные язвы, которые обнаружены только в группе с применением пессария (20%). Верифицированный бактериальный вагиноз также преобладал в основной группе (31,1% vs 22,2%) [35]. Очевидно, что пессарий как инородное тело влагалища усугубляет и без того нарушенный биоценоз, тем более в условиях эстрогенной депривации пациенток с пролапсом гениталий, но частота патологических проявлений в контрольной группе дополнительно убеждает в связи НТД с патологическими состояниями влагалищного биотопа.

В последние годы появились новые возможности изучения микрофлоры, связанные с внедрением секвенирования 16S рибосомальной РНК. Данный метод стал широко применяться в медицинской микробиологии в качестве быстрой и дешевой альтернативы морфологическому способу идентификации бактерий. Кроме того, его чувствительность значительно превышает чувствительность классического исследования. Так, K. Yoshimura и соавт. (2016 г.) провели изучение

изменений микрофлоры влагалища пациенток с НТД, использовавших влагалищный пессарий, с применением стандартного метода и при помощи секвенирования 16S рибосомальной РНК [37]. Среднее количество обнаруженных видов бактерий с помощью метода культивирования составило 3,1 (1–6), с помощью секвенирования – уже 11,8 (1–25) видов. Полученные результаты позволили сделать интересный вывод, что использование пессария у пациенток с НТД не всегда приводит к нарушению количественного и качественного состава микрофлоры влагалища, но главным предиктором этих нарушений служит снижение вплоть до отсутствия лактобактерий перед установкой этого девайса [37].

В целом за последние 10 лет проведено множество исследований, посвященных связи между микробиотой человека и развитием онкологических заболеваний [38]. В то же время большинство проведенных исследований акцентированы на развитии рака пищевода, желудка, кишечника [39–41], тогда как роль микробиоты человека в отношении развития болезней органов репродуктивной системы изучена недостаточно [42–44]. За последние десятилетия появилось много данных свидетельствующих, что вагинальный микробиом также играет роль в канцерогенезе шейки матки [5].

Известно, что существует некоторое разнообразие видов лактобацилл влагалища. При изучении вагинальных лактобацилл показано, что *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis* в наибольшем количестве встречаются во влагалищном биотопе среди всех видов молочнокислых бактерий, продуцирующих перекись водорода [20]. Абсолютное преобладание *L. crispatus* в микробиоме влагалища является оптимальным для нормального состояния данного биотопа [45]. Преобладание же *L. iners* во влагалищном биотопе считается не самым полезным типом микробиома [45]. Данный вид молочнокислых бактерий не продуцирует перекись водорода и к тому же может производить только I-форму молочной кислоты, которую, кроме того, продуцируют и некоторые микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом. При существующем дисбиозе *L. iners* вдобавок вырабатывают цитолизин, способный разрушать клеточные стенки, истощать при этом количественную составляющую других лактобацилл.

Но наиболее важным и опасным обстоятельством представляется факт влияния *L. iners* на проникновение вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (шанс инфицирования увеличивается в 2–3 раза), возникновение неоплазий шейки матки и на распространение любого подтипа ВПЧ (шанс в присутствии *L. iners* увеличен в 3–5 раз!) [14]. Кроме того, нарушения биоценоза влагалища сами по себе могут быть связаны с развитием заболеваний шейки матки. Так, в литературе большое внимание уделяется изменениям биоценоза влагалища при развитии и прогрессировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки [46, 47].

Получается, что патогенетическими звеньями этих, на первый взгляд, не связанных процессов (НТД и патологических состояний шейки матки) служат: триггер НТД → НТД → поддержание нарушенного биоценоза влагалища → уменьшение колонизации *L. crispatus* (возможно, и *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*) → появление и увеличение колоний *L. iners* → увеличение шансов инфицирования и распространения ВПЧ → формирование CIN – повышение онкогенного риска шейки матки.

Также стоит отметить, что нарушение биоценоза влагалища может приводить к нарушению локального иммунного статуса, сопровождаемого нарушением эпителиального барьера. Указанные факторы повышают уязвимость

женщины к инфекциям, передаваемым половым путем, не только к ВПЧ, но и к ВИЧ, и к вирусу простого герпеса 2-го типа. Поскольку онкогенность ВПЧ на сегодняшний день не вызывает сомнений, описанные в литературе нарушения иммунного гомеостаза могут являться промежуточным звеном между недостаточностью мышц тазового дна, изменениями биоценоза влагалища и инициацией процессов канцерогенеза шейки матки [19, 42].

В последние годы активно изучается вопрос **состояния шейки матки** у пациенток с НТД. В основном авторы сходятся во мнении, что нарушение анатомии тазового дна приводит к возможности экспозиции шейки матки теми факторами внешней среды, для которых она в норме недоступна. Это может приводить к нарушению pH, изменению биоценоза влагалища, развитию дистрофических, склеротических и неопластических процессов шейки матки, активации оксидативного стресса и снижению активности антиоксидантных систем [48]. И даже, согласно исследованию R. Geoffrion и соавт. (2016 г.), патологическим аспектом для увеличения риска формирования болезней шейки матки у пациенток с НТД является довольно типичная для этого синдрома элонгация шейки матки [49].

Известно, что одной из распространенных хирургических тактик при НТД и пролапсе гениталий является гистерэктомия. Мы считаем удаление неизмененного содержимого грыжевого мешка (т.е. нормальной матки) при грыже тазового дна (т.е. десценции тазовых органов) порочной практикой. Именно поэтому при планируемой операции (объемом выбора может служить и гистерэктомия) пациентки с пролапсом тазовых органов и НТД должны быть детально обследованы, что полезно не только с точки зрения поиска показаний к гистерэктомии, но и с позиций онконастороженности.

Проведя подобное проспективное исследование 80 пациенток, включавшее мазок на флору, цитологическое исследование по Папаниколу, аспирационную биопсию эндометрия, ультразвуковое исследование органов малого таза, перед гистерэктомией в связи с пролапсом тазовых органов, дополнив эти данные гистологическим исследованием удаленной матки, A. Elbiaa и соавт. (2015 г.) выявили отклонения от нормы у 61,25% (49/80) женщин. При этом хронический цервицит обнаружен у 10 (12,5%) пациенток, CIN I – у 20 (25,0%) пациенток, CIN II – у 5 (6,25%) пациенток, CIN III – у 2 (2,5%) пациенток, гиперплазия эндометрия – у 10 (12,5%) пациенток. Кроме акцента на низкой чувствительности мазка по Папаниколу для выявления предраковых состояний в данной группе пациенток [50], которое делают авторы, данное исследование служит яркой иллюстрацией НТД как одного из возможных предикторов болезней шейки и тела матки.

Крайне важным для понимания связи НТД и состояния шейки матки стал целый ряд исследований, посвященный случайным находкам облигатного предрака и рака шейки матки, а также патологических состояний эндометрия у пациенток с НТД в результате морфологического исследования шейки и тела матки после гистерэктомии. Важно, что в отличие от приведенной публикации A. Elbiaa и соавт. (2015 г.), все женщины в этих работах тщательно обследованы перед оперативным вмешательством, и перечисленные сопутствующие заболевания исключены с помощью рутинных методов диагностики (мазок по Папаниколу, ультразвуковое исследование, аспирационная биопсия).

При гистологическом исследовании маток 333 женщин, удаленных в связи с НТД и не имевших, несмотря на предоперационное обследование, предраковых или злокачественных процессов, T. Grigoriadis и соавт. (2015 г.) обнаружили 14 (4,2%) неожиданных находок. Среди них 9 (2,7%) случаев

гиперплазии эндометрия, 3 (0,9%) случая CIN I, 1 (0,3%) случай CIN III и 1 (0,3%) случай рака шейки матки [51]. В подобном исследовании, проведенном G. Mahajan и соавт. (2011 г.), рассмотрено 253 случая гистерэктомии, и случайные находки обнаружены уже у 77 (30,4%) пациенток – это туберкулезный эндометрит, острый цервицит, CIN [52].

В медицинской периодике можно обнаружить сообщения как о единичных случаях рака шейки и тела матки у пациенток с НТД [53–57], так и контраверсионные исследования, констатирующие довольно высокую распространенность генитальных раков вместе с НТД [58]. В исследовании S. Thomas и соавт. (2013 г.), включившем анализ 347 пациенток с раком тела матки (49,9%), раком яичников (21,0%), раком шейки матки (14,4%) и другими формами гинекологического рака, сделан вывод, что скоординированное хирургическое вмешательство для лечения злокачественного новообразования и дисфункции тазового дна может быть оправдано у ряда пациенток для улучшения послеоперационного качества жизни и снижения экономических затрат [36].

Неоспоримым остается главное обстоятельство: НТД является значимым фактором риска нарушения биоценоза влагалища, и симптомы, сопровождающие неспецифические вагиниты и бактериальные вагинозы у женщин при этом нарушенном факторе защиты, зачастую рецидивируют. У ряда пациенток эти нарушения усугубляются под действием других факторов, таких как ожирение, курение, гормональный дисбаланс, изменение pH влагалищного отделяемого.

Вместе перечисленные неблагоприятные факторы могут приводить не только к высокому риску осложнений хирургического лечения, но и к развитию грозных, на первый взгляд, не связанных с НТД заболеваний, включая пограничные и злокачественные болезни шейки матки. Кроме того, сами по себе рецидивирующие вагиниты и бактериальные вагинозы могут быть наиболее ранним проявлением синдрома НТД, возникающим задолго до явной анатомической манифестации, и должны указывать врачу на необходимость тщательного перинеологического обследования у этой когорты пациенток.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020; 46 (1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
- Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013; 24 (11): 1783–90. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. *Эстетическая гинекология*. Под ред. Радзинского В.Е. М.: StatusPraesens, 2020 [Radzinsky VE, Orzov MR, Toktar LR, et al. Perineology. *Aesthetic gynecology*. Ed. Radzinsky VE. Moscow: StatusPraesens, 2020 (in Russian)].
- Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyrén O, Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005; 16 (6): 497–503. DOI: 10.1007/s00192-005-1326-1
- Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA.* 2008; 300 (11): 1311–6. DOI: 10.1001/jama.300.11.1311
- Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19 (5). DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4
- Shah AD, Kohli N, Rajan SS, Hoyte L. The age distribution, rates, and types of surgery for pelvic organ prolapse in the USA. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19 (3): 421–8.
- Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (1): 141–8.
- Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (6): 1278–83. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96
- Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175 (1): 10–7.
- Madhu C, Swift S, Moloney-Geany S, Drake MJ. How to use the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system? *Neurourol Urodyn.* 2018; 37 (S6): S39–43. DOI: 10.1002/nau.23740
- Dietz HP, Mann K. What is clinically relevant prolapse? An attempt at defining cutoffs for the clinical assessment of pelvic organ descent. *Int Urogynecol J.* 2014; 25: 451–5.
- Hallock JL, Handa VL. The Epidemiology of Pelvic Floor Disorders and Childbirth: An Update. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016; 43 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.10.008
- Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut.* 2019; 68: 1624–32.
- Veit-Rubin N, De Tairac R, Cartwright R, et al. Abnormal vaginal microbiome associated with vaginal mesh complications. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38 (8): 2255–63. DOI: 10.1002/nau.24129
- Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017; 8 (1): 875.
- Stone L. Infection: Vaginal microbiota and infectious infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15 (3): 136.
- Li H, Zang Y, Wang C, et al. The Interaction Between Microorganisms, Metabolites, and Immune System in the Female Genital Tract Microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 609488.
- Li Y, Yu T, Yan H, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 1213–20. DOI: 10.2147/IDR.S210615
- Morais IMC, Cordeiro AL, Teixeira GS, et al. Biological and physico-chemical properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus jensenii* P6A and *Lactobacillus gasseri* P65. *Microb. Cell Fact.* 2017; 16 (1): 155.
- Xu J, Bian G, Zheng M, et al. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age. *Am J Reprod Immunol.* 2020; 83 (4): e13220.
- Memon HU, Handa VL. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders. *Womens Health.* 2013; 9 (3): 265–77.
- Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222 (3): 219–23.
- Thomas-White KJ, Gao X, Lin H, et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J.* 2018; 29 (12): 1797–805. DOI: 10.1007/s00192-018-3767-3
- Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 45: 38–43 [Radzinskii VE, Tigieva AV. Vul'vovaginal'nye bolezni: vozmozhnosti patogeneticheskoi terapii. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2014; 45: 38–43 (in Russian)].
- Аполихина И.А., Гасанова Г.Ф., Додова Е.Г., Горбунова Е.А. Роль ацидофильных лактобактерий в противорецидивной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза: восстановление нормоценоза влагалища. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015; 14 (1): 5–10 [Apolikhina IA, Gasanova GF, Dodova EG, Gorbunova EA. Rol' atsidofil'nykh laktobakterii v protivorecidivnoi terapii bakterial'nogo vaginoza i vul'vovaginal'nogo kandidoza: vosstanovlenie normotsenoza vlagalishcha. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2015; 14 (1): 5–10 (in Russian)].

27. Тихомиров А.Л. Профилактика вагинальных дисбиотических состояний с применением штаммов ацидофильных лактобактерий у пациенток после гинекологических операций. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14 (3): 5–8 [Tikhomirov AL. Profilaktika vaginal'nykh disbioticheskikh sostoianii s primeneniem shtammov atsidofil'nykh laktobakterii u patsientok posle ginekologicheskikh operatsii. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14 (3): 5–8 (in Russian)].
28. de Castro EB, Brito LGO, Giraldo PC, Teatin Juliato CR. Does the Vaginal Flora Modify When a Synthetic Mesh is Used for Genital Prolapse Repair in Postmenopausal Women? A Pilot, Randomized Controlled Study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019; 25 (4): 284–8. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000539
29. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019; 121: 86–92. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.016; PMID: 30509753
30. Barber MD. Pelvic organ prolapse. *BMJ*. 2016; 354: i3853. DOI: 10.1136/bmj.i3853
31. Cheung RYK, Lee JHS, Lee LL, et al. Vaginal Pessary in Women With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (1): 73–80. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001489
32. Гинекология: учебник. Под ред. Радзинского В.Е., Фукс А.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Gynecology: textbook. Ed. Radzinsky VE, Fuks AM. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
33. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. Радзинского В.Е. М.: StatusPraesens, 2020 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. Perineology. Aesthetic gynecology. Ed. Radzinsky VE. Moscow: StatusPraesens, 2020 (in Russian)].
34. Alnaif B, Drutz HP. Bacterial vaginosis increases in pessary users. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000; 11 (4): 219–23. DOI: 10.1007/pl00004026
35. Coelho SCA, Giraldo PC, Florentino JO, et al. Can the Pessary Use Modify the Vaginal Microbiological Flora? A Cross-sectional Study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39 (4): 169–74. DOI: 10.1055/s-0037-1601437
36. Thomas SG, Sato HRN, Glantz JC, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders among gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol*. 2013; 122 (5): 976–80. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a7ef3c
37. Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K, et al. Effects of pelvic organ prolapse ring pessary therapy on intravaginal microbial flora. *Int Urogynecol J*. 2016; 27 (2): 219–27. DOI: 10.1007/s00192-015-2811-9
38. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015; 348 (6230): 80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972
39. Meng C, Bai C, Brown TD, et al. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018; 16 (1): 33–49. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.06.002
40. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (6): 954–64. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.004
41. Chen D, Wu J, Jin D, et al. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer*. 2019; 145 (8): 2021–31. DOI: 10.1002/ijc.32003.
42. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, et al. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2021; 88: 187–97. DOI: 10.1159/000511477
43. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1). DOI: 10.3390/ijms21010222
44. Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol*. 2020; 202 (2): 323–7. DOI: 10.1007/s00203-019-01747-4
45. Van Der Veer C, Hertzberger RY, Bruisten SM, et al. Comparative genomics of human *Lactobacillus crispatus* isolates reveals genes for glycosylation and glycogen degradation: implications for in vivo dominance. *Microbiome*. 2019; 7 (1): 49.
46. Thomas RM, Jobin C. The Microbiome and Cancer: Is the “Oncobiome” Mirage Real? *Trends Cancer*. 2015; 1 (1): 24–35. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.07.005
47. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4 (1): 58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0
48. Fang G, Hong L, Liu C, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med*. 2018; 16 (4): 3293–302. DOI: 10.3892/etm.2018.6633
49. Geoffrion R, Louie K, Hyakutake MT, et al. Study of Prolapse-Induced Cervical Elongation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016; 38 (3): 265–9. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.01.008
50. Elbiaa AAM, Abdelazim IA, Farghali MM, et al. Unexpected premalignant gynecological lesions in women undergoing vaginal hysterectomy for utero-vaginal prolapse. *Prz menopauzalny = Menopause Rev*. 2015; 14 (3): 188–91. DOI: 10.5114/pm.2015.54344
51. Grigoriadis T, Valla A, Zacharakis D, et al. Vaginal hysterectomy for uterovaginal prolapse: what is the incidence of concurrent gynecological malignancy? *Int Urogynecol J*. 2015; 26 (3): 421–5. DOI: 10.1007/s00192-014-2516-5
52. Mahajan G, Kotru M, Batra M, et al. Usefulness of histopathological examination in uterine prolapse specimens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51 (5): 403–5. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01337.x
53. Chung CP, Lee SJ, Wakabayashi MT. Uterine and cervical cancer with irreducible pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219 (6): 621–2. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.021
54. Babarović E, Sladoljev K, Perin E, et al. Primary Carcinosarcoma of the Vagina Associated With Differentiated Squamous Intraepithelial Neoplasia in a Patient With Complete Uterine Prolapse: Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2018; 26 (4): 370–6. DOI: 10.1177/1066896917745592
55. Martin C, Hong L, Siddighi S. What is hiding behind the pessary? *Int Urogynecol J*. 2013; 24 (5): 873–5. DOI: 10.1007/s00192-012-1864-2
56. Iavazzo C, Vorgias G, Vecchini G, et al. Vaginal carcinoma in a completely prolapsed uterus. A case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 275 (6): 503–5. DOI: 10.1007/s00404-006-0284-2
57. Reimer D, Sztankay A, Steppan I, et al. Cervical cancer associated with genital prolapse—a brief review of the literature and long-term results of successful treatment with radiochemotherapy and surgery in a very frail patient. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29 (3): 272–5.
58. Ramaseshan AS, Felton J, Roque D, et al. Pelvic floor disorders in women with gynecologic malignancies: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2018; 29 (4): 459–76. DOI: 10.1007/s00192-017-3467-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Современные подходы к управлению менопаузой

Н.В. Артымук<sup>✉</sup>, О.А. Тачкова, Т.Ю. Марочко

ФБГОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих современные подходы к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни в постменопаузе.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 58 зарубежных и отечественных источников литературы по данной теме.

**Результаты.** Менопауза – это время значительных перемен для женщин и подходящее время для оценки и укрепления здоровья. Консультирование пациентки должно включать информирование по вопросам образа жизни, контрацепции, индивидуальных и семейных рисков онкологических заболеваний и остеопороза. Для коррекции симптомов менопаузы могут применяться гормональные, негормональные и дополнительные методы. Менопаузальная гормональная терапия – наиболее эффективное лечение менопаузальных вазомоторных симптомов и может быть предложено большинству женщин. Местное лечение эстрогенами эффективно для лечения генитоуринарного синдрома. Женщина должна иметь возможность сделать осознанный выбор в отношении применения менопаузальной гормональной терапии, основанный на сбалансированной и точной информации о ее преимуществах и рисках.

**Заключение.** В основе управления менопаузой лежит модификация образа жизни. Решение о лечении менопаузальных симптомов с применением гормональных, негормональных и дополнительных методов должно приниматься индивидуально в зависимости от наличия факторов риска и предпочтений пациентки.

**Ключевые слова:** менопауза, период менопаузального перехода, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, контрацепция

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю. Современные подходы к управлению менопаузой. Гинекология. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691

REVIEW

## Modern approaches to the management of menopause

Natalia V. Artymuk<sup>✉</sup>, Olga A. Tachkova, Tatiana Yu. Marochko

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## Abstract

**Aim.** To conduct an analytical review of modern publications highlighting modern approaches to improving the quality and increasing life expectancy in postmenopausal women. **Materials and methods.** The analysis of 47 foreign and domestic literature sources on this topic is carried out.

**Results.** Menopause is a time of significant change for women and a good time to assess and promote health. Patient counseling should include information on lifestyle, contraception, individual and family risks of cancer and osteoporosis. Hormonal, non-hormonal and complementary methods can be used to correct the symptoms of menopause. MHT is the most effective treatment for symptom relief and can be offered to most women. Topical vaginal oestrogen treatment is effective in relieving urogenital symptoms. Women should be able to make informed choices regarding the use of MHT, based on balanced and accurate information about its benefits and risks.

**Conclusion.** Menopause is a time of change for women and provides an opportunity for health assessment and promotion. The decision to treat menopausal symptoms using hormonal, non-hormonal and complementary methods should be made on an individual basis depending on the presence of risk factors and the patient's preferences.

**Keywords:** menopause, menopausal transition period, perimenopause, menopausal hormone therapy, contraception

**For citation:** Artymuk NV, Tachkova OA, Marochko TYu. Modern approaches to the management of menopause. Gynecology. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200691

По данным последних исследований, по мере старения населения к 2030 г. во всем мире 1,2 млрд женщин будут находиться в менопаузальном периоде. Установлено влияние репродуктивных (паритет, возраст наступления менархе и беременности) и социально-демографических факторов на сроки наступления менопаузы [1]. В настоящее время после менопаузы средняя продолжительность жизни женщин составляет в среднем 30 лет, в некоторых странах до 30–40% всей жизни [2]. Однако в этот период жизни риск развития хронических заболева-

ний у женщин составляет: 30% – для заболеваний коронарных сосудов, 22% – для деменции, 21% – для инсульта, 15% – для переломов бедра, 11% – для рака молочной железы (РМЖ) [1].

Этапы репродуктивного старения женщин – клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) разработаны в 2001 г. и пересмотрены в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [3].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФБГОУ ВО КемГУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Тачкова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и клинической фармакологии ФБГОУ ВО КемГУ. E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6537-3460

Марочко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФБГОУ ВО КемГУ. ORCID: 0000-0001-5641-5246

<sup>✉</sup> Natalia V. Artymuk – D. Sci (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Olga A. Tachkova – Cand. Sci (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6537-3460

Tatiana Yu. Marochko – Cand. Sci (Med.), Kemerovo State Medical University. ORCID: 0000-0001-5641-5246

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, началом в 40–45 лет и завершением с наступлением менопаузы, различными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола ( $E_2$ ) и снижением ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), симптомами эстрогенодефицита [4].

Менопауза (оценивается ретроспективно спустя 12 мес) – это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением и «выключением» гормональной и репродуктивной функций. Выделяют преждевременную (до 40 лет), раннюю (40–45 лет), своевременную (46–54 года) и позднюю менопаузу (старше 55 лет) [3, 5, 6].

Перименопауза включает период менопаузального перехода +12 мес после последней самостоятельной менструации [6].

Постменопауза – период после наступления менопаузы. Различают фазы раннего постменопаузального периода: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение  $E_2$ , АМГ и ингибина В. Эта фаза, когда часто персистируют симптомы климактерического синдрома, продолжается 5–8 лет [6].

Однако следует отметить, что имеются широкое «окно» вариации возраста наступления менопаузы в популяции и отсутствие значительных различий между популяциями в сочетании с популяционной вариабельностью симптомов. Данные о 747 женщинах среднего возраста 5 национальностей (афроамериканки, китайки, японки, европейки и испанки), полученные в исследовании здоровья женщин в разных странах (SWAN) с 1996 по 2008 г., представили влияние гормональных и этнических факторов на возраст и симптомы менопаузы. Эти результаты показали необходимость проведения сплошных геномных и гормональных исследований в различных этнических группах [7].

Исследование SWAN продемонстрировало существенную взаимосвязь между физическими и психическими изменениями, связанными с наступлением менопаузы и значительными расовыми и этническими различиями в скорости и величине изменений многих показателей здоровья у женщин среднего возраста. Полученные данные указывают на средний возраст менопаузы как критический этап для принятия здорового поведения и профилактических стратегий [8].

В период менопаузального перехода часто встречаются вазомоторные симптомы, генитоуринарный синдром, нарушения сна, сексуальная дисфункция и нарушение настроения [9].

Менопауза и старение независимо связаны с увеличением индекса массы тела (ИМТ). Однако тенденция изменения ИМТ зависит от возраста естественной менопаузы участников исследования: женщины с более высоким возрастом естественной менопаузы, чем средний в популяции, сталкиваются с уменьшением ИМТ по сравнению с женщинами с более молодым возрастом естественной менопаузы [10].

Менопаузальные расстройства классифицируются по времени возникновения как ранние (вазомоторные симптомы), средневременные (генитоуринарный синдром, атрофия кожи), поздние (атеросклероз, остеопороз, болезнь Альцгеймера) [11, 12].

Кроме того, существует деление менопаузальных расстройств на 2 группы: ранние и поздние. К ранним проявлениям в этом случае относят вазомоторные, психологические, физические, урогенитальные и сексуальные расстройства, к поздним – метаболические, сердечно-сосудистые, скелетно-мышечные и урогенитальные симптомы [6].

Вазомоторные симптомы являются отличительными чертами менопаузы, встречаются примерно у 75% женщин в постменопаузе и являются тяжелыми у 25% [13]. По данным SWAN, средняя продолжительность вазомоторных симпто-

мов составляет 7,4 года, а их продолжительность после последней менструации – 4,5 года [14].

Генитоуринарный синдром очень распространен, и его течение не улучшается со временем после менопаузы. Симптомы могут иметь серьезные последствия для качества жизни, сексуальной функции и отношений [15].

Такие симптомы, как вагинальная атрофия, сухость и диспареуния, никтурия, недержание мочи, часто встречаются в постменопаузе. Сухость во влагалище и гормональные изменения ведут к сексуальной дисфункции [16].

Сексуальная функция ухудшается с наступлением менопаузы. Наиболее частые симптомы включают низкое сексуальное влечение (40–55%), плохую лумбрикацию (25–30%) и диспареунию (12–45%) [17].

В период менопаузального перехода происходят анатомические и функциональные изменения тканей мочеполовой системы, которые характеризуются потерей полноты половых губ и вульвы, уменьшением половых губ и клиторального капюшона, сужением и стенозом интроитуса, потерей остатков гимена или снижением эластичности, укорочением и сужением влагалища, пролапсом гениталий, ослаблением мышц тазового дна, истончением вагинального эпителия, потерей поверхностных клеток и увеличением парабазальных клеток и влагалищных складок, воспалением стенок влагалища, изменением вагинального микробиома вследствие щелочного pH с потерей лактобацилл, постоянными или периодическими выделениями с запахом негрибковой природы, выпадением слизи с истончением эпителия уретры, гиперчувствительностью или уменьшением чувствительности, потерей стимуляции клитора [15].

Факторами риска генитоуринарного синдрома являются: менопауза, двусторонняя овариэктомия, преждевременная недостаточность яичников, курение, злоупотребление алкоголем, снижение частоты половых контактов или воздержание, отсутствие вагинальных родов, другие причины низкого уровня эстрогена (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея), лечение рака, включая облучение таза, химиотерапию и гормональную терапию [15].

Дифференциальная диагностика генитоуринарного синдрома должна включать заболевания вульвы (например, склерозирующий лишай, экзема, дерматит, хронический вульвовагинит), вульводиноу, вагинизм, аутоиммунные расстройства, рак, синдром хронической тазовой боли, травму, инородное тело, сахарный диабет (СД), системные заболевания (системную красную волчанку) [18].

Диагностика перименопаузы и менопаузы в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) 2020 г. у здоровых женщин старше 45 лет с симптомами возможна без лабораторных анализов. Так, перименопауза диагностируется при наличии вазомоторных симптомов и нерегулярных менструаций. Менопауза диагностируется у женщин при отсутствии менструаций в течение как минимум 12 мес, а у женщин без матки – на основании наличия симптомов [19].

В метаанализе М. Dermann и соавт. (2018 г.) показано, что АМГ является значимым предиктором времени наступления менопаузы и особенно – времени ранней менопаузы, однако индивидуальные прогнозы продемонстрировали ограниченную точность этого исследования, что затрудняет клиническое применение данного показателя для определения возраста менопаузы [20]. Исследование А. de Kat и соавт. (2019 г.) также показало, что даже многократное определение АМГ и знание скорости его снижения не улучшает прогноз менопаузы [21].

Таким образом, у женщин старше 45 лет рутинно для диагностики перименопаузы не должны применяться АМГ, ингибин А, ингибин В, Е<sub>2</sub>, подсчет антральных фолликулов и определение объема яичников [19].

Согласно рекомендациям NICE (2019 г.), определение ФСГ для диагностики может применяться у женщин в возрасте от 40 до 45 лет с симптомами менопаузы, включая нарушение менструального цикла, а также у женщин в возрасте до 40 лет, у которых подозревается менопауза [19].

У женщин после 45 лет нет необходимости в применении ФСГ, поскольку его уровень в этом возрасте может значительно колебаться, что является диагностически незначимым, а для диагностики необходимо наличие симптомов и/или нарушений менструального цикла [5].

В связи с увеличением продолжительности жизни и ростом числа женщин, достигших долгого возраста, управление менопаузой и пострепродуктивным здоровьем приобретает все большее значение, поскольку оно может способствовать укреплению здоровья в течение нескольких десятилетий [22].

В период менопаузального перехода пациентке должна быть предоставлена информация, объясняющая стадии менопаузы, общие симптомы и их диагностику, изменения образа жизни и вмешательства, которые могут помочь общему здоровью и благополучию, преимуществам и рискам лечения симптомов менопаузы, долгосрочные последствия для здоровья [19].

Консультирование по модификации образа жизни в период менопаузального перехода предполагает разъяснение необходимости здорового питания, ограничения употребления алкоголя (для женщин – 20 г в день) и соли, прекращения курения, поддержания физической и ментальной активности [23].

Известно, что ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, СД, сердечно-сосудистых рисков, увеличению риска РМЖ, рака кишечника, рака эндометрия, депрессии, сексуальной дисфункции. И даже небольшая потеря массы тела (5–10%) достаточна для улучшения нарушений, обусловленных инсулинорезистентностью, и ее последствий [16].

Физическая активность в этом возрасте полезна для уменьшения вазомоторных симптомов, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, а также манифестации и метастазирования РМЖ [24–28].

В этот период жизни преимущества упражнений перевешивают возможные неблагоприятные последствия: больше – лучше, но столько, чтобы не навредить. Минимально необходимым является 150 мин умеренно интенсивных нагрузок в 1 нед [23].

Нужно объяснить женщине, какие симптомы могут наблюдаться в менопаузе: NICE (2019 г.): вазомоторные симптомы (например, приливы и потливость), мышечно-скелетные симптомы (например, боль в суставах и мышцах), влияние на настроение (например, плохое настроение), урогенитальные симптомы (например, сухость влагалища), сексуальная дисфункция (например, снижение либидо) [19].

Консультирование в этот период должно проводиться с учетом семейного и индивидуального рисков венозной тромбозии (ВТЭ), кардиоваскулярных заболеваний и факторов риска рака и остеопороза. Необходимо объяснить женщине, что это время для проведения маммографии, скрининга рака шейки матки и толстого кишечника [5].

Существуют следующие виды лечения симптомов менопаузы: гормональная, например, заместительная гормональная терапия, негормональная терапия (например,

клонидин), а также немедикаментозная терапия (например, когнитивно-поведенческая терапия) [19].

Рекомендуемыми методами контрацепции у женщин старше 40 лет являются внутриматочная контрацепция (медьсодержащие и внутриматочный контрацептив, содержащий левоноргестрел), гормональная контрацепция (комбинированная гормональная контрацепция – КГК и депо-форма медроксипрогестерона ацетата – до 50 лет, мини-пили, прогестеронсодержащие импланты) и хирургическая стерилизация [19].

Согласно рекомендациям Факультета сексуального и репродуктивного здоровья (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare – FSRH) 2019 г. женщины должны быть проинформированы о том, что, несмотря на естественное снижение фертильности с возрастом после 50 лет, эффективная контрацепция требуется до наступления менопаузы [28].

Общепризнано, что фертильность естественным образом снижается с возрастом. Начиная с 35 лет отмечается ее относительно резкое снижение, в основном вследствие снижения качества и количества ооцитов. В ряде обзоров оценивают, что вероятность беременности у женщины, имеющей незащищенный половой акт, в течение 1 года составляет не более 20% для женщин в возрасте 40–44 лет и около 12% у женщин 45–49 лет. Самопроизвольная беременность редко встречается у женщин старше 50 лет [29–33].

В отношении продолжительности контрацепции, согласно рекомендациям FSRH (2019 г.), следует ориентироваться на уровень ФСГ (однако в большинстве случаев его определение не требуется). При приеме КГК и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) уровень ФСГ может не соответствовать действительности [34]. В целом считают, что в популяции женщин в среднем в 55 лет возможно прекращать использовать методы контрацепции, поскольку естественная фертильность в этом возрасте крайне низка [33].

Потребность в контрацепции сохраняется в течение 2 лет постменопаузы у женщин моложе 50 лет и 1 года менопаузы у женщин старше 50 лет [5].

Доказано, что беременность и роды после 40 лет имеют высокий риск неблагоприятных исходов для матери [35, 36]. По данным исследования В. Kahveci и соавт. (2018 г.) показано, что женщины старшего репродуктивного возраста чаще, чем молодые женщины, имели избыточную массу тела (33% против 23%,  $p=0,0011$ ) или ожирение (23% против 19%,  $p=0,0318$ ), являлись нерожавшими (53% против 44%,  $p=0,0299$ ), имели ранее существовавшие заболевания (44% против 28%,  $p<0,0001$ ), многоплодную беременность (18% против 2%,  $p<0,0001$ ) и беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий – ВРТ (78% против 4%,  $p<0,0001$ ) [37].

К. Fitzpatrick и соавт. (2017 г.) объясняли большую частоту осложненных беременностей у женщин 48 лет и старше частым применением ВРТ и многоплодием [38].

Однако метаанализ, проведенный S. Lean и соавт. (2017 г.), в который включено 63 когортных исследования и 12 исследований случай–контроль, показал, что с возрастом матери увеличивается и риск мертворождений. Так, относительный риск мертворождения, по данным этих авторов, составил (отношение шансов 1,75, 95% доверительный интервал 1,62–1,89) в сравнении с популяционным риском 4,7%. Аналогичный тренд касался и задержки роста плода и неонатальной смертности. Это не полностью объясняется сопутствующими заболеваниями матери и использованием ВРТ. Предполагают, что у женщин старшего репродуктивного возраста имеет место дисфункция плаценты, что может привести к неблагоприятному исходу беременности [39].

Очень важно у женщин позднего репродуктивного возраста при выборе метода контрацепции учитывать повышенный

риск сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, РМЖ и гинекологического рака других локализаций [34].

Следует учитывать, что контрацепция не влияет на начало или длительность симптомов менопаузы, но может маскировать признаки и симптомы менопаузы [34].

При применении МГТ следует помнить, что МГТ не обладает контрацептивным эффектом. Возможно применение внутриматочного контрацептива, содержащего левоноргестрел в комбинации с эстрогенами как часть режима МГТ для защиты эндометрия на 5 лет. Импланты, мини-пили, депо-форма медроксипрогестерона ацетата не могут использоваться для защиты эндометрия при МГТ, однако могут безопасно применяться для контрацепции у женщин до 50 лет. КГК может использоваться у женщин в возрасте до 50 лет в качестве альтернативы МГТ для облегчения симптомов менопаузы и профилактики потери минеральной плотности костной ткани [34].

Для управления ранними менопаузальными (вазомоторными) симптомами NICE (2019 г.) рекомендует использовать эстрогены и прогестагены для женщин с маткой и монотерапию эстрогенами у женщин без матки [19].

В метаанализе G. Sarrì и соавт. (2017 г.) показано, что по сравнению с плацебо трансдермальное применение  $E_2$  и прогестагенов показало самую высокую эффективность в лечении вазомоторных симптомов (69,8%; MR 0,23; 95% вероятный интервал, 95% доверительный интервал 0,09–0,57), тогда как пероральное применение  $E_2$  и прогестагенов имело более низкую эффективность по сравнению с трансдермальным применением [13].

МГТ наиболее эффективна для лечения умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и наиболее предпочтительна в возрасте до 60 лет или менее 10 лет постменопаузы («терапевтическое окно» – «окно возможностей») [19].

Метаанализ, проведенный G. Sarrì и соавт. (2017 г.), включавший 47 рандомизированных клинических исследований и 8326 женщин, показал, что наиболее эффективным подходом к лечению вазомоторных симптомов у женщин, не подвергшихся гистерэктомии, является трансдермальное применение  $E_2$  и прогестагенов [13].

МГТ требует контроля симптомов через 3 мес после начала лечения. Необходимо объяснить пациентке, что незапланированное маточное кровотечение – частый симптом, но требует контроля [19].

Завершение МГТ может быть постепенное и немедленное. Постепенная отмена МГТ может уменьшить частоту рецидивов симптомов в краткосрочной перспективе, но постепенная или немедленная отмена МГТ не влияет на симптомы в долгосрочной перспективе [19].

Отдаленными последствиями МГТ может быть риск ВТЭ, который повышается при пероральной МГТ по сравнению с исходным популяционным риском. Риск, связанный с трансдермальной МГТ в стандартных терапевтических дозах, не превышает базового риска для населения. Пациентки высокого риска (с семейным анамнезом тромбофилии, ВТЭ) перед назначением МГТ должны быть направлены к гематологу [19].

Перед назначением нужно убедиться, что пациентка понимает, что МГТ не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, когда начинается у женщин в возрасте до 60 лет, и не влияет на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также на наличие сердечно-сосудистых факторов риска, не является противопоказанием для заместительной гормональной терапии, если они оптимально управляются [19].

Следует отметить, что базовый риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта у женщин в период

менопаузы варьирует в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска [19].

МГТ с одним эстрогеном связана с отсутствием или снижением риска ИБС [19].

В исследовании R. Lobo и соавт. (2016 г.) показано, что снижение риска ИБС и смертности при применении МГТ начинается сразу после менопаузы. При применении МГТ наблюдаются уменьшение различных симптомов менопаузы и риска переломов, улучшение качества жизни. У молодых здоровых женщин (в возрасте 50–60 лет) баланс риск–польза положительный для использования МГТ, риски считаются редкими [40].

МГТ с эстрогеном и прогестагеном связана с небольшим или отсутствием увеличения риска ИБС. Прием перорального (но не трансдермального) эстрогена связан с небольшим увеличением риска инсульта. Однако базовый риск инсульта у женщин в возрасте до 60 лет очень низок. МГТ не связана с увеличением глюкозы в крови и развитием СД 2-го типа. МГТ снижает риск переломов, однако уменьшается после прекращения лечения, протективный эффект может продолжаться дольше у женщин, которые принимают МГТ длительно [41].

До настоящего времени воздействие на риск деменции неизвестно, однако среди психологических симптомов при применении МГТ существенно уменьшается частота депрессии [42].

Показаниями к назначению к МГТ являются вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна; симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция; профилактика и лечение остеопороза, низкое качество жизни, обусловленное климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти; преждевременная и ранняя менопауза, овариоэктомия [6].

Противопоказаниями к МГТ являются РМЖ, рак эндометрия и другие гормонозависимые раки (в настоящем или в анамнезе), а также недиагностированное вагинальное кровотечение [5].

Относительными противопоказаниями для МГТ являются (трансдермальная МГТ предпочтительна): установленное сердечно-сосудистое заболевание, венозная тромбозная эмболическая болезнь, активная болезнь печени, мигрень с аурой [5].

Следует отметить, что лечение гипертонии не является противопоказанием к назначению МГТ [43].

Необходимо обратить внимание пациентки, что следует участвовать во всех национальных скринингах [19].

Базовый риск РМЖ для женщин в период менопаузы варьирует в зависимости от наличия основных факторов риска. МГТ с использованием только эстрогена практически не влияет на риск развития РМЖ. МГТ с эстрогеном и прогестагеном может быть связана с увеличением риска РМЖ. Любое увеличение риска РМЖ связано с продолжительностью лечения и уменьшается после прекращения МГТ [44].

Повышенный риск развития РМЖ связан с добавлением синтетического прогестагена медроксипрогестерона ацетата и продолжительностью использования. Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Риск РМЖ следует оценивать до МГТ. Вероятность риска РМЖ при применении МГТ может быть частично снижена путем отбора женщин с более низким индивидуальным исходным риском, включая низкую маммологическую плотность, превентивным изменением образа жизни (снижением массы тела, употреблением алкоголя, повышением физической активности). Ежегодная маммография должна быть рекомендована женщинам с высоким риском РМЖ, использующим МГТ [42].

По данным исследования К. Al-Ajmi и соавт. (2018 г.), модифицируемыми факторами риска РМЖ в постменопаузе являются снижение ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>, что может предупредить 8,3% случаев РМЖ в общей популяции и 19,4% – среди тучных; роды (предупреждение 17,9% среди нерожавших); наличие более 1 ребенка (предупреждение 21,1% РМЖ); неиспользование МГТ (предупреждение 12,5% случаев РМЖ среди пользователей). Однако наиболее эффективными профилактическими стратегиями РМЖ все же признаны не отказ от МГТ, а роды в более раннем возрасте, наличие более 1 ребенка, уменьшение репродуктивного интервала и снижение массы тела [45].

В настоящее время существует «временная» гипотеза о преимуществах и рисках МГТ: чем моложе женщина, тем больше преимуществ и меньше рисков. А МГТ рассматривается как часть общей стратегии профилактики для женщин при менопаузе [40].

В целом стандартного режима МГТ для усредненной женщины не существует. Преимущества и риски индивидуально очень сильно варьируют, но преимущества могут быть максимальными, а риски – минимальными при выборе оптимального режима и оптимального времени МГТ. Женщинам с преждевременной яичниковой недостаточностью МГТ должна быть рекомендована как минимум до возраста естественной менопаузы. Назначение эстрогенов в виде монотерапии возможно у женщин после гистерэктомии, в других случаях к эстрогенам необходимо добавление прогестагенов для защиты эндометрия. МГТ наиболее эффективна для лечения умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и наиболее предпочтительна в возрасте до 60 лет или менее 10 лет постменопаузы [43].

Системную МГТ нельзя произвольно прекращать в возрасте 65 лет; вместо этого продолжительность лечения должна быть индивидуализирована в зависимости от профиля риска пациентки и личных предпочтений [40].

Не рекомендуются препараты селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или клонидин в качестве 1-й линии лечения только вазомоторных симптомов [19].

Более того, метаанализ G. Sargi и соавт. (2017 г.) показал, что СИОЗС и СИОЗСН не только оказались неэффективными для облегчения вазомоторных симптомов, но и имели значительно более высокие шансы прекращения приема по сравнению с плацебо [13].

NICE (2019 г.) рекомендует объяснить женщине, что есть некоторые доказательства того, что изофлавоны или клопогон кистевидный (*Cimicifuga racemosa*) могут облегчить вазомоторные симптомы. Однако необходимо объяснить, что доступны несколько препаратов и их безопасность до конца неясна, разные препараты могут отличаться, а взаимодействие с другими лекарствами не изучено [19].

В метаанализе G. Sargi и соавт. (2017 г.) показано, что изофлавоны и черный кохощ более эффективны, чем плацебо, хотя и ненамного лучше, чем комбинация эстрогенов и прогестагенов [13].

В исследовании С. Wang и соавт. (2019 г.) представлено, что *Cimicifuga racemosa* является эффективным, онкологически безопасным и надежным средством для лечения менопаузальных симптомов, связанных с назначением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона при РМЖ [46].

В литературе имеются противоречия в отношении эффективности традиционной китайской медицины в лечении менопаузального синдрома. Так, систематический обзор Q. Zhou и соавт. (2016 г.), включавший 17 рандоми-

зированных клинических исследований (1455 пациенток), показал эффективность китайской фитотерапии (капсулы Kuntai) в лечении менопаузальных расстройств [47]. Обновленный систематический обзор Y. Wang и соавт. (2019 г.), включавший 16 исследований и 1594 пациентки, также проведенный в Китае, не выявил доказательств эффективности китайской фитотерапии (EgXian) для купирования менопаузальных симптомов [48].

В настоящее время единственным негормональным методом лечения вазомоторных симптомов, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, является пароксетин мезилат [49].

Для купирования психологических симптомов NICE (2019 г.) рекомендовано назначение МГТ, поведенческой терапии, СИОЗС или СИОЗСН [19, 50, 51].

E. Jannini и соавт. (2018 г.) рекомендуют использование подхода, ориентированного на пару (couple-oriented approach), для оценки и управления менопаузой и андропазузой во второй половине жизни для улучшения сексуальной функции [52]. Для лечения сексуальной дисфункции рекомендовано назначение препаратов тестостерона [19].

Для лечения урогенитальной атрофии (генитоуринарного синдрома) рекомендовано назначение вагинальных эстрогенов (в том числе при системной МГТ) настолько длительно, насколько необходимо для облегчения симптомов. При неэффективности можно рассмотреть вопрос об увеличении их дозы [53].

Пациенткам с клиническими проявлениями необходимо объяснить, что симптомы часто рецидивируют после прекращения лечения, побочные эффекты от вагинальных эстрогенов очень редки, при кровотечении из влагалища нужно немедленно обратиться к врачу, не предлагать регулярный мониторинг эндометрия при лечении вагинальной атрофии. В дополнение к эстрогенам целесообразно назначать увлажнители и лубриканты [19].

В последние годы проведено несколько исследований использования лазерной терапии для лечения генитоуринарного синдрома [54–57]. Большинство этих исследований демонстрируют тенденцию к безопасному и эффективному лечению в краткосрочной перспективе (менее или равной 12 нед). Однако в данных исследованиях отсутствуют группы рандомизации, ослепления, плацебо и сравнения. Несмотря на то, что лазерная терапия для лечения симптомов генитоуринарного синдрома кажется многообещающей, в настоящее время отсутствуют надежные и долгосрочные доказательства ее безопасности и эффективности [58].

Высокую эффективность в лечении вагинальной атрофии показал осемифен, действуя через рецепторы эстрогенов и, возможно, через рецепторы андрогенов. Безопасность, оцениваемая по нежелательным явлениям при приеме данного препарата, в целом сопоставима с таковой при применении плацебо и других модуляторов эстрогеновых рецепторов, а нежелательные явления не имели клинического значения. Случаев рака эндометрия или РМЖ после приема осемифена не зарегистрировано [59].

В перспективе разрабатываются новые ультранизкодозированные пероральные и трансдермальные препараты для МГТ, которые имеют преимущества с точки зрения облегчения симптомов и влияния на остеопороз и в то же время минимизируют побочные эффекты и риски. Многообещающим представляется применение новых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов при остеопорозе, комбинации эстрогенов с лубрикантами при вагинальной атрофии. Новыми продуктами, которые в настоящее время находятся в разработке, являются: вагинальная форма

дегидроэпиандростерона для лечения вагинальной атрофии, СИОЗС и СИОЗСН для лечения вазомоторных симптомов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов/конъюгированных конских эстрогенов для менопаузальных симптомов и остеопороза, андрогенная формула для женщин с сексуальными расстройствами [16].

### Заключение

Менопауза – это время значительных перемен для женщин и подходящее время для оценки и укрепления здоровья. Для пациенток с менопаузальными симптомами доступны различные варианты лечения. У женщин должна быть возможность сделать осознанный выбор в отношении применения МГТ, основанный на сбалансированной и точной информации о ее преимуществах и рисках. В будущем, вероятно, станут доступны дополнительные варианты лечения менопаузальных расстройств.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

- Dunneam Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019; 78 (3): 438–48. DOI: 10.1017/S0029665118002884
- Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019; 46 (3): 501–14. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.04.008
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15: 105–14. Available at: [http://gynendo.ru/wpcontent/uploads/2012/08/etapi\\_starenija\\_reproduct\\_sist\\_zhenschin\\_straw+10.pdf](http://gynendo.ru/wpcontent/uploads/2012/08/etapi_starenija_reproduct_sist_zhenschin_straw+10.pdf). Accessed: 16.02.2021.
- Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45 (4): 585–97. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.002
- Magraith K, Stuckey B. Making choices at menopause. The Royal Australian College of General Practitioners 2019; 48 (7). Available at: <https://www1.racgp.org.au/getattachment/471e4285-62b8-4591-8678-014c9bf09453/Making-choices-at-menopause.aspx>. Accessed: 16.02.2021.
- Письмо Минздрава России от 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 «О направлении клинических рекомендаций “Менопаузальная гормоно-терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте” (вместе с “Клиническими рекомендациями (Протоколом лечения)...” утвержденными Российским обществом акушеров-гинекологов 21.09.2015)» [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 02.10.2015 №15-4/10/2-5804 “O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii “Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste” (vmeste s “Klinicheskimi rekomendatsiiami (Protokolom lecheniia)...” utverzhdannymi Rossiiskim obshchestvom akusherov-ginekologov 21.09.2015)” (in Russian)].
- Avis NE, Zhao X, Johannes CB, et al. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2018; 25 (11): 1244–55. DOI: 10.1097/GME.0000000000001226
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019; 26 (10): 1213–27. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424
- Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas.* 2016; 86: 53–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.01.007
- Montazeri SA, Ramezani Tehrani F, Bidhendi Yarandi R, et al. Effect of aging, menopause, and age at natural menopause on the trend in body mass index: a 15-year population-based cohort. *Fertil Steril.* 2019; 111 (4): 780–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.017
- Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446546.html>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446546.html>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
- Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG.* 2017; 124 (10): 1514–23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (4): 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
- Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. CONSENSUS RECOMMENDATIONS. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health Menopause 2018; 25 (6): 1–13. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121. Available at: [https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/management\\_of\\_genitourinary\\_syndrome\\_of\\_menopause.pdf](https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/management_of_genitourinary_syndrome_of_menopause.pdf). Accessed: 16.02.2021.
- Артымук Н.В. Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе. Канкун, Мексика, 1–4 мая 2014 г. *Гинекология.* 2014; 16 (4): 53–7 [Artyumuk NV. Post-release of the 14th International Menopause Congress. Cancun, Mexico, May 1–4, 2014. *Gynecology.* 2014; 16 (4): 53–7 (in Russian)].
- Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (9): 559. DOI: 10.3390/medicina55090559
- Am EF. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician.* 2017; 46 (7).
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23) 2015. Last updated 5 December 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>. Accessed: 16.02.2021.
- Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an Individual Patient Data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. DOI: 10.1210/jc.2018-00724
- De Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, et al. Can Menopause Prediction Be Improved With Multiple AMH Measurements? Results From the Prospective Doetinchem Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104 (11): 5024–31. DOI: 10.1210/jc.2018-02607
- Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015; 81: 88–92. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003
- De Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Available at: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/802eee22ead864635d9fa16e52fc7b2d.pdf>. Accessed: 16.02.2021.
- Bondarev D, Laakkonen EK, Finni T, et al. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause.* 2018; 25 (12): 1432–41. DOI: 10.1097/GME.0000000000001137
- Neilson HK, Farris MS, Stone CR, et al. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2017; 24 (3): 322–44. DOI: 10.1097/GME.0000000000000745
- Dugan SA, Gabriel KP, Lange-Maia BS, Karvonen-Gutierrez C. Physical Activity and Physical Function: Moving and Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45 (4): 723–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.009
- Dąbrowska-Galas M, Dąbrowska J, Ptaszowski K, Plinta R. High Physical Activity Level May Reduce Menopausal Symptoms. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): 466. DOI: 10.3390/medicina55080466
- Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by

- menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2017; 24 (3): 322–44. DOI: 10.1097/GME.0000000000000745
29. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas*. 2013; 76: 235–42.
  30. Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med*. 2005; 118 (Suppl. 12B): 37–46. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.057
  31. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 758–70.
  32. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 67–83.
  33. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal–Fetal Medicine Committee, et al. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33: 1165–7115.
  34. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline: Contraception for Women Aged Over 40 Years. August 2017 (Amended September 2019). Available at: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>. Accessed: 16.02.2021.
  35. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, et al. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39 (8): 1104–11. DOI: 10.1080/01443615.2019.1606172
  36. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019; 32 (3): 219–26. DOI: 10.20344/amp.11057
  37. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 343. DOI: 10.1186/s12884-018-1984-x
  38. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG*. 2017; 124 (7): 1097–106. DOI: 10.1111/1471-0528.14269
  39. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186287. DOI: 10.1371/journal.pone.0186287
  40. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 282–90. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005
  41. U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (Draft). Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec.htm>. Accessed: 16.02.2021.
  42. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2). DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
  43. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause–2017 update. Available at: <https://journals.aace.com/doi/pdf/10.4158/EP171828.PS>. Accessed: 16.02.2021.
  44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394: 1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)31709-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)31709-X.pdf). Accessed: 16.02.2021.
  45. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLOS ONE*. 2018; 13 (7): e0201097. DOI: 10.1371/journal.pone.0201097. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201097>. Accessed: 16.02.2021.
  46. Wang C, Huang Q, Liang CL, et al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol*. 2019; 238: 111840. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111840
  47. Zhou Q, Tao J, Song H, et al. Chinese herbal medicine Kuntai capsule for treatment of menopausal syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2016; 29: 63–71. DOI: 10.1016/j.ctim.2016.09.011
  48. Wang Y, Lou XT, Shi YH, et al. Erxian decoction, a Chinese herbal formula, for menopausal syndrome: An updated systematic review. *J Ethnopharmacol*. 2019; 234: 8–20. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.010
  49. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015; 126 (4): 859–76. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058
  50. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ермакова О.А. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Ermakova OA. Formulary of medicines in obstetrics and gynecology. Ed. V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
  51. Адамян Л.В., Абсагарова Ю.С., Андреева Е.Н. и др. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, И.И. Баранова. М.: Е-нот, 2020 [Adamyan LV, Absatarova YuS, Andreeva EN, et al. Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. Ed. G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.N. Prilepskaya, I.I. Baranova. Moscow: E-noto, 2020 (in Russian)].
  52. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*. 2018; 6 (3): 384–95. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.11.002
  53. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25 (6): 596–608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121
  54. Samuels JB, Garcia MA. Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO<sub>2</sub> Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women. *Aesthet Surg J*. 2019; 39 (1): 83–93. DOI: 10.1093/asj/sjy087
  55. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012
  56. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO<sub>2</sub> laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 178 (1): 135–40. DOI: 10.1007/s10549-019-05384-9
  57. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25 (1): 21–8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000955
  58. Rabley A, O'Shea T, Terry R, et al. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. 2018; 19 (10): 83. DOI: 10.1007/s11934-018-0831-y
  59. Archer DF, Simon JA, Portman DJ, et al. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14 (5): 301–14. DOI: 10.1080/17446651.2019.1657008

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Психический статус женщины с климактерическим синдромом и кардиологическими жалобами

Е.Н. Беляева<sup>✉</sup>, Я.В. Кострома, Л.В. Кузнецова, Е.Л. Хазова, И.Е. Зазерская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить особенности психоэмоционального состояния у женщин с климактерическим синдромом, проявляющимся кардиологическими жалобами. **Материалы и методы.** В группу исследования включены 28 женщин в возрасте от 44 до 56 лет ( $M=53,8\pm 0,7$ ), предъявляющих жалобы климактерического характера, проявляющиеся преимущественно кардиологической симптоматикой. Менопаузальный индекс Купермана в модификации Е.В. Уваровой использовался с целью установления диагноза и оценки степени тяжести климактерического синдрома. Для исследования психоэмоционального состояния применялись шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга. На аппарате ASTEL LTD Cardio DM-3 в течение 72 ч выполнялись холтеровское мониторирование электрокардиограммы, а также эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** Наиболее часто встречающиеся жалобы кардиологического характера при климактерическом синдроме: повышение артериального давления, сердцебиение, перебои в работе сердца. Чаще всего имела место желудочковая экстрасистолия. В исследуемой группе женщин встречались эмоционально-аффективные расстройства. Для женщин с легкой степенью выраженности климактерического синдрома характерны признаки неустойчивости настроения, повышенная эмоциональная лабильность, раздражительность, низкий уровень тревоги. Женщины со средней степенью тяжести климактерического синдрома предъявляли жалобы на тревожность, раздражительность, гневливость, длительные эпизоды снижения настроения. Для этих женщин, согласно шкалам самооценки тревоги и депрессии, характерны эмоционально-аффективные расстройства, проявляющиеся высоким уровнем тревоги, и для 29% из них – легким уровнем выраженности депрессии. При тяжелой степени выраженности климактерического синдрома женщины жаловались на длительные эпизоды снижения настроения, нарушения сна, отсутствие работоспособности, у данных женщин преимущественно выявлен высокий уровень тревоги и средний уровень депрессивного расстройства.

**Заключение.** Для женщин с климактерическим синдромом ведущими являются нейровегетативные симптомы, где на первый план выступают жалобы, связанные с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Для климактерического синдрома характерны расстройства аффективного спектра. Чем более выражен климактерический синдром, тем тяжелее степень тревожного и депрессивного расстройства.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, менопауза, психоэмоциональные нарушения, желудочковая аритмия

**Для цитирования:** Беляева Е.Н., Кострома Я.В., Кузнецова Л.В., Хазова Е.Л., Зазерская И.Е. Психический статус женщины с климактерическим синдромом и кардиологическими жалобами. Гинекология. 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740

ORIGINAL ARTICLE

## Psychic status in a woman with climacteric syndrome and cardiac complaints

Ekaterina N. Beliaeva<sup>✉</sup>, Iana V. Kostroma, Liubov V. Kuznetsova, Elena L. Khazova, Irina E. Zazerskaia

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the features of psychoemotional status in women with climacteric syndrome, manifested by cardiac symptoms.

**Materials and methods.** The study included 28 women aged 44 to 56 years ( $M=53,8\pm 0,7$ ) with menopause-associated complaints, manifested mainly by cardiac symptoms. Modified Kupperman-Uvarova menopausal index was used to diagnose climacteric syndrome and assess its severity. To study the psychoemotional status the Tsung anxiety and depression self-assessment scales were used. Holter ECG monitoring and echocardiography were performed on the ASTEL LTD Cardio DM-3 apparatus for 72 hours.

**Results.** The most common cardiac complaints in menopausal syndrome were: increased blood pressure, palpitations, recurrent chest pain. Ventricular premature beats were the most common finding. Emotional-affective disorders were found in women of the study group. For women with a mild climacteric syndrome, signs of mood instability, increased emotional lability, irritability, and low levels of anxiety are characteristic. Women with moderate climacteric syndrome complained of anxiety, irritability, anger,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Беляева Екатерина Николаевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии, науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: eksaveta@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5690-9393

Кострома Яна Владимировна – врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-7648-5196

Кузнецова Любовь Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-1453-2118

Хазова Елена Леонидовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-6654-4209

Зазерская Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-4431-3917

<sup>✉</sup>Ekaterina N. Beliaeva – Assistant, Almazov National Medical Research Center. E-mail: eksaveta@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5690-9393

Iana V. Kostroma – obstetrician-gynecologist, Almazov National Medical Research Center. ORCID: 0000-0001-7648-5196

Liubov V. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. ORCID: 0000-0002-1453-2118

Elena L. Khazova – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. ORCID: 0000-0002-6654-4209

Irina E. Zazerskaia – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. ORCID: 0000-0003-4431-3917

and prolonged episodes of decreased mood. According to the anxiety and depression self-assessment scales, these women typically had emotional-affective disorders which manifested by high levels of anxiety, and 29% of them had mild levels of depression. Women with severe climacteric syndrome complained of prolonged episodes of decreased mood, sleep disturbances, and performance impairment; these women predominantly had high levels of anxiety and moderate levels of depressive disorder.

**Conclusion.** In women with climacteric syndrome, major symptoms are neurovegetative, with a predominance of complaints associated with ventricular rhythm disorders. For climacteric syndrome, affective spectrum disorders are characteristic. The more pronounced the climacteric syndrome, the more severe the anxiety-depressive disorder.

**Keywords:** climacteric syndrome, menopause, psychoemotional disorders, ventricular arrhythmia

**For citation:** Beliaeva EN, Kostroma IV, Kuznetsova LV, Khazova EL, Zazerskaia IE. Psychic status in a woman with climacteric syndrome and cardiac complaints. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 144–148. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200740

## Введение

Для современного общества характерна тенденция роста продолжительности жизни женщин. Согласно данным Росстата за 2019 г., доля женщин климактерического периода в России составляет более 1/3 всего женского населения [1]. Однако с увеличением продолжительности жизни повышается риск развития возрастассоциированных заболеваний. Наибольшее значение в климактерическом периоде имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, а также расстройства психоэмоциональной сферы. Известно, что частота возникновения данных групп заболеваний у женщин климактерического периода возрастает до 70% [2, 3].

Климактерический синдром является патологическим состоянием, характерным для некоторых женщин в период перехода от репродуктивной фазы к пожилому возрасту, для которого характерны эмоционально-аффективные, вегетативно-сосудистые и метаболические нарушения. Женские половые гормоны влияют на различные органы и ткани, в том числе на нервную и сердечно-сосудистую систему. Климактерические расстройства принято выделять по характеру и времени появления. К ранним климактерическим расстройствам относятся вазомоторные симптомы (приливы жара, ознобы, головные боли, нарушения в работе сердца и др.), а также эмоционально-вегетативные симптомы (раздражительность, слабость, тревога, снижение настроения). К отсроченным симптомам относятся урогенитальные расстройства и поражение кожи и ее придатков. Поздними климактерическими симптомами являются метаболические и костно-мышечные нарушения [4].

Известно, что расстройства аффективного спектра коррелируют с гормональным статусом женщины. В климактерическом периоде происходит постепенное снижение функции яичников, что сопровождается недостаточностью эстрогенов и, в свою очередь, перестраивает функционирование лимбической системы, а также нарушает синтез нейромедиаторов. Измененный метаболизм серотонина, адреналина, дофамина, норадреналина оказывает выраженное влияние на работу нейромедиаторной системы, что участвует в формировании эмоционально-аффективных нарушений. Рост гонадотропных гормонов, пролактина и тестостерона, а также снижение уровней гипоталамо-гипофизарных гормонов способствует развитию нарушений сна, ипохондрических, тревожно-фобических расстройств и других нервно-психических нарушений [5].

В то же время для климактерического периода характерны психологические и социальные перемены (изменение социального статуса, образа жизни, структуры семьи и др.), которые в некоторых случаях могут расцениваться как стрессовые триггеры.

Данная работа является продолжением исследования, посвященного оценке выраженности климактерического синдрома и особенностям психосоматического статуса [6].

**Цель исследования** – оценить особенности психоэмоционального состояния у женщин с климактерическим синдромом, проявляющимся кардиологическими жалобами.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии и научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) репродукции и здоровья женщины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». В группу исследования включены 28 женщин в возрасте от 44 до 56 лет ( $M=53,8\pm 0,7$ ), предъявляющих жалобы климактерического характера, проявляющиеся преимущественно кардиологической симптоматикой. В исследование не включали женщин с наличием органических заболеваний сердца. Средний возраст наступления менопаузы –  $50,3\pm 0,7$  года, средняя продолжительность эстрогендефицитного состояния –  $3,5\pm 0,3$  года.

Методы исследования: биографический, клинко-инструментальный, экспериментально-психологический, статистический.

Менопаузальный индекс Купермана в модификации Е.В. Уваровой использовался с целью установления диагноза и оценки степени тяжести климактерического синдрома.

Для исследования психоэмоционального состояния использовались шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга.

На аппарате ASTEL LTD Cardio DM-3 в течение 72 ч выполнялось холтеровское мониторирование электрокардиограммы, а также с целью исключения органической патологии сердца – эхокардиографическое исследование.

Для статистической обработки данных применялся программный пакет Statistica 10.

## Результаты

С целью оценки степени выраженности климактерического синдрома изучены жалобы участниц исследования, особое внимание уделялось жалобам кардиологического характера: перебои в работе сердца, сердцебиение, повышение артериального давления (АД).

При легкой степени тяжести климактерического синдрома наиболее часто встречающиеся кардиологические жалобы – повышение АД (18,3%) и сердцебиение (14,7%). Жалобы перебои в работе сердца не встречались при данной степени климактерического синдрома. Также для легкой степени климактерического синдрома характерны следующие проявления: приливы (20,4%), головные боли (13,2%) и потливость (17,2%).

При средней степени тяжести климактерического синдрома кардиологические жалобы встречались чаще: сердцебиение (53,6%), повышение АД (47,5%), а также возникали жалобы на перебои в работе сердца (39,5%). Другие проявления, характерные для средней степени тяжести климактерического синдрома: приливы (72,6%), потливость (60,3%), сухость кожных покровов и слизистых оболочек (56,6%), возбудимость (46,5%), непереносимость высоких температур (18,7%), нарушения сна (9,5%).

Почти для всех участниц исследования с тяжелой степенью климактерического синдрома характерны жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение (87,3%), повышение АД (78,6%), перебои в работе сердца

Частота встречаемости симптомов климактерия в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома (%)			
Incidence of symptoms of menopause depending on the severity of menopausal syndrome (%)			
Симптом	Легкая степень климактерического синдрома (n=9)	Средняя степень климактерического синдрома (n=14)	Тяжелая степень климактерического синдрома (n=5)
Сердцебиение	14,7	53,6	87,3
Повышение АД	18,3	47,5	78,6
Перебои в работе сердца	–	39,5	70,6
Приливы	20,4	72,6	95,4
Головные боли	13,2	39,5	24,3
Потливость	17,2	60,3	79,5
Сухость кожных покровов и слизистых оболочек	–	56,6	65,4
Возбудимость	–	46,5	62,3
Непереносимость высоких температур	–	18,7	40,2
Нарушение сна	–	9,5	20,5

Рис. 1. Частота встречаемости нарушений ритма сердца у обследуемых женщин.

Fig. 1. The rate of cardiac arrhythmias in the examined women.



(70,6%). Также выражены при тяжелой степени климактерического синдрома приливы (95,4%), возбудимость (62,3%), потливость (79,5%), сухость кожных покровов и слизистых оболочек (65,4%), нарушения сна (20,5%), непереносимость высоких температур (40,2%), головные боли (24,3%); см. таблицу.

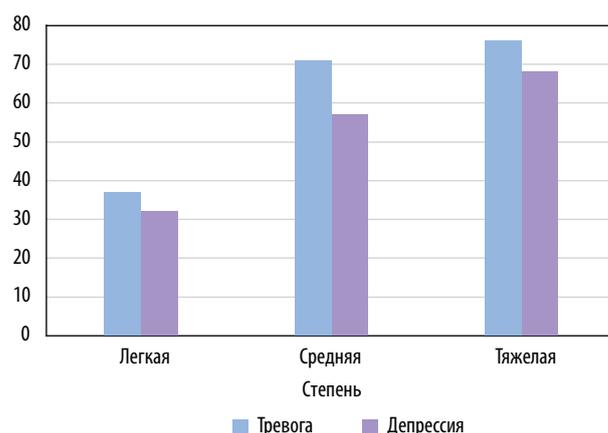
Среди обследованных женщин встречались следующие нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса, суправентрикулярная экстрасистолия, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, синоатриальная блокада, синусовая аритмия, атриоventрикулярные блокады, пароксизмы желудочковой тахикардии, синусовая тахикардия, синусовая брадикардия (рис. 1). Выявлено, что наиболее часто (53,8%) имеет место желудочковая экстрасистолия.

При исследовании социального статуса установлено, что высшее образование имели 82% обследуемых женщин, среднее профессиональное – 16%, среднее – 2%. В группе исследования большинство женщин замужем (72,5%), из них в первом браке находились 69%, во втором браке – 13%; 27,5% являлись одиночками. Материально-экономический статус в группе исследуемых женщин: 22% оценивали свое материальное положение как неудовлетворительное, 32% – как удовлетворительное и 46% имели благополучное материальное положение.

С помощью клинико-психологического и экспериментально-психологического метода произведена оценка пси-

Рис. 2. Уровень тяжести депрессии и тревоги в соответствии со степенью выраженности климактерического синдрома у женщин с кардиологическими жалобами.

Fig. 2. The levels of depression and anxiety according to the severity of climacteric syndrome in women with cardiac complaints.



хоэмоционального состояния в группе исследования. Для женщин с легкой степенью тяжести климактерического синдрома характерны признаки неустойчивости настроения, повышенная эмоциональная лабильность, раздражительность. Средний балл по методике «Шкала самооценки тревоги Цунга» составил  $35,9 \pm 2,5$ , что соответствует низкому уровню тревоги. Для этой части женщин из группы исследования не характерны депрессивные расстройства (средний балл по шкале самооценки депрессии Цунга  $29,6 \pm 4,8$ ).

Женщины со средней степенью тяжести климактерического синдрома предъявляли жалобы на тревожность, раздражительность, гневливость, длительные эпизоды снижения настроения. Для этих женщин, согласно шкалам самооценки тревоги и депрессии, характерны эмоционально-аффективные расстройства, проявляющиеся высоким уровнем тревоги ( $70,4 \pm 4,6$  балла), и для 29% из них – легким уровнем выраженности депрессии ( $55,8 \pm 1,2$  балла).

При тяжелой степени выраженности климактерического синдрома женщины жаловались на длительные эпизоды снижения настроения, нарушения сна, отсутствие работо-

способности, у данных женщин преимущественно выявлены высокий уровень тревоги ( $77,5 \pm 1,2$ ) и средний уровень депрессивного расстройства ( $67,5 \pm 2,0$ ).

### Обсуждение

В климактерическом периоде на первый план выступают нейровегетативные симптомы. Известно, что нейровегетативные симптомы ухудшают качество жизни пациенток [7]. В структуре всех жалоб, характерных для климактерического синдрома, на первый план выступают жалобы кардиологического характера: перебои в работе сердца, сердцебиение, повышение АД. Среди обследованных женщин наиболее часто встречаются желудочковые нарушения ритма сердца. Эпизоды нерегулярного сердцебиения могут длиться от нескольких секунд до нескольких минут.

Эндогенные эстрогены оказывают влияние на вегетативную нервную систему женщины, стимулируя ее, что напрямую влияет на частоту сердечного ритма. Еще в 1920 г. отмечена более высокая частота сердечных сокращений у женщин по сравнению с мужчинами. Несколько исследований, в которых субъекты подвергались 24-часовому амбулаторному электрокардиографическому мониторингу с помощью регистратора Холтера, показали, что женщины имеют меньшую низкочастотную составляющую и меньшее отношение высокой частоты к низкой частоте в диапазоне variability сердечного ритма [8, 9]. Это открытие можно объяснить гормональным влиянием и преобладанием тонуса блуждающего нерва, как показано в исследовании Н. Нуйкури и соавт. [10]. Согласно изучению электрокардиографических данных, полученных от 38 тыс. постменопаузальных женщин, участвовавших в Инициативе по охране здоровья женщин, изменения реполяризации являются частыми и могут быть предиктором сердечно-сосудистого риска у женщин в менопаузе [11]. Таким образом, у женщин в менопаузальном периоде выше ритм автоматизма синусового узла, variability сердечного ритма в частотной области имеет меньшее количество низкочастотных компонентов, что связано с преобладающим влиянием парасимпатической нервной системы.

Изменение уровня эстрогенов в климактерическом периоде является значимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. В климактерическом периоде происходит значительное увеличение частоты эпизодов аритмий. При этом данных в пользу органического поражения миокарда не получено. Исследователи предполагают, что факт снижения эндогенных эстрогенов, нарушения функционирования вегетативной нервной системы, повышение активности симпатической нервной системы, ухудшение коронарного кровоснабжения приводят к возникновению аритмий. Важно отметить наличие ряда публикаций, показывающих снижение частоты идиопатических желудочковых аритмий на фоне применения менопаузальной гормональной терапии [13, 14].

В то же время климактерий является предиктором развития тревожных и депрессивных расстройств. Однако часто соматические симптомы, выступающие на первый план в менопаузе, вытесняют симптомы тревоги и депрессии, маскируя расстройства эмоционально-аффективного спектра. Согласно проведенному исследованию, при помощи клинико-психологического и экспериментально-психологического методов выявлено, что тяжесть проявлений тревоги и депрессии находится в прямой зависимости от тяжести климактерического синдрома. Для женщин с климактерическим синдромом характерны: тревога, эмоциональный дискомфорт, снижение работоспособности, нарушение сна,

утрата интересов, снижение самооценки, снижение настроения, а в некоторых случаях и повышение суицидальной активности.

Стрессорно-дезадаптирующие факторы становятся источником эмоциональной неустойчивости, неуверенности в себе и, в свою очередь, способствуют возникновению депрессивных мыслей. В одном из исследований, в котором участвовали почти 1 тыс. женщины, показана связь тревоги, депрессии, хронического стресса, психоэмоционального напряжения с наступлением климактерического периода [15]. Имеют значение и социально-средовые факторы. Значимость этих факторов индивидуальна для каждой личности и зависит от системы жизненных целей и ценностей, а также индивидуальных особенностей и опыта решения проблемных и кризисных для личности ситуаций. Так, согласно результатам проведенного клинико-психологического исследования, расстройства аффективного спектра в климактерическом периоде наиболее характерны для женщин с высоким уровнем образования и в основном благополучным материально-экономическим положением. В то же время имеются данные, указывающие на распространенность тревоги и депрессии среди женщин с низким уровнем образования и неудовлетворительным материальным положением [16]. Поэтому проявление расстройств аффективного регистра в климактерическом периоде характерно для женщин как с высоким, так и с низким материально-экономическим статусом.

Климактерические изменения в организме женщины, с одной стороны, и наличие эмоционального стресса – с другой приводят к нарушению в работе вегетативной нервной системы. В литературе описаны сложные взаимоотношения симпатической и парасимпатической нервной системы при возникновении острых и хронических стрессовых ситуаций. Эмоциональный стресс в большинстве случаев сопровождается активацией симпатической нервной системы и, соответственно, выбросом большого количества адреналина. Прямое воздействие катехоламинов на миокард в настоящее время расценивается как причина аритмий [17–19]. Катехоламины оказывают токсическое действие на миокард, что приводит к уменьшению плотности и аффинности  $\beta$ -адренорецепторов, в результате чего увеличивается количество катехоламинов в миокарде и снижается сократительная активность кардиомиоцитов [20]. Возникают очаговые микронекрозы, что приводит к изменениям медленного Ca-Na и K-тока. В итоге укорачивается потенциал действия и увеличивается риск возникновения аритмий.

### Заключение

Таким образом, для женщин с климактерическим синдромом ведущими являются нейровегетативные симптомы, при которых на первый план выступают жалобы, связанные с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Для климактерического синдрома характерны расстройства аффективного спектра. Чем более выражен климактерический синдром, тем тяжелее степень тревожного и депрессивного расстройства.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Женщины и мужчины России. 2019. Стат. сб. М., 2019 [Women and men of Russia. 2019. Statistical collection. Moscow, 2019 (in Russian)].

2. Хабибулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови. *Рос. кардиол. журн.* 2010; (3): 19–25 [Khabibulina MM, Nikolaenko OV, Grishina IF. Remodelirovanie levyykh kamer serdtsa u zhenshchin s arterial'noi gipertenziei v pozdnoi fertil'nyi period v zavisimosti ot urovnia estradiola v syvototke krovi. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; (3): 19–25 (in Russian)].
3. Бокхан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюл. сиб. медицины.* 2018; 17 (2): 100–3 [Bokhan NA, Luk'ianova EV, Simutkin GG. Depressivnye rasstroistva u zhenshchin v klimaktericheskom vozraste (obzor zarubezhnoi literatury za 2012–2016 gg.). *Biul. sib. meditsiny.* 2018; 17 (2): 100–3 (in Russian)].
4. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
5. Slopian R, Slopian A, Warenik-Szymankiewicz A. Serum prolactin concentration and severity of depression symptoms in climacteric women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2015; 42 (6): 749–51.
6. Кострома Я.В., Беляева Е.Н., Хацова Е.Л., и др. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2019; 68 (1): 13–20 [Kostroma IaV, Beliaeva EN, Khazova EL, et al. Otsenka vyrazhennosti klimaktericheskogo sindroma i osobennosti psikhosomaticheskogo statusa. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2019; 68 (1): 13–20 (in Russian)].
7. Kanadys K, Wiktor-Stoma A, Lewicka M, et al. Predictors of the quality of life of women in peri-menopausal period. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23 (4): 641–8.
8. Villareal RP, Woodroof AL, Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J.* 2001; 28: 265–75.
9. James AF, Choosy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007; 94 (3): 265–319.
10. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation.* 1996; 94: 122–5.
11. Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, Lacroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women. *Circulation.* 2006; 113: 473–80.
12. Dosi R, Bhatt N, Shah P, Patell RJ. Cardiovascular disease and menopause. *Clin Diagn Res.* 2014; 8 (2): 62–4.
13. Ahn SJ, Hwang JH, Choi JE, et al. Practical use of HRV as barometer of climacteric symptom. *J Orient Obstet Gynecol.* 2005; 18: 192–202.
14. Neves VF, Silva de Sa MF, Gallo LJr, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40: 491–9.
15. Pimenta F, Maroco J, Ramos C, et al. Menopausal Symptoms: Is Spirituality Associated with the Severity of Symptoms? *J Relig Health.* 2014; 53 (4).
16. Oppermann K, Fuchs SC, Donato G, et al. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Menopause.* 2012; 19 (3): 355–60.
17. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (13): 1237–46.
18. Soufer R. Neurocardiac interaction during stress-induced myocardial ischemia: how does the brain cope? *Circulation.* 2004; 110 (13).
19. Critchley HD, Taggart P, Sutton PM, et al. Mental stress and sudden cardiac death. *Brain.* 2005; 128 (1).
20. Тулинцева Т.Э., Цуринова Е.А., Ильина Д.Ю., Трешкур Т.В. Анксиолитики в терапии некоронарогенных желудочковых аритмий у больных с повышенным уровнем тревожности, пути решения проблемы. Материалы 13-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии и 5-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология». Калининград, 2012; с. 22 [Tulintseva TE, Tsurinova EA, Ilyina DY, Treshkur TV. Anxiolytics in the treatment of non-coronary ventricular arrhythmias in patients with an increased level of anxiety, ways of solving the problem. Materials. The 13th Congress of the Russian Society of Holter Monitoring and Non-invasive Electrophysiology and the 5th All-Russian Congress “Clinical Electrocardiology”. Kaliningrad, 2012; p. 22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции

Н.Н. Стеняева<sup>✉1</sup>, Д.Ф. Хритинин<sup>2</sup>, А.А. Чаусов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Женская сексуальная дисфункция чрезвычайно распространена и затрагивает около 1/2 женщин мира. В настоящее время остается малоизученным вопрос о взаимосвязях гинекологической заболеваемости женщин с особенностями сексуальной активности и сексуального функционирования в паре.

**Цель.** Установить гинекологические заболевания, ассоциированные со сниженным сексуальным функционированием, нарушениями сексуального здоровья у женщин на основании проведения скрининговой оценки при обращении в клинику.

**Материалы и методы.** Нами проведено сплошное поперечное описательное исследование сексуального функционирования 1256 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с 2014 по 2018 г. Использовались анамнестический и клинический методы, сексологическое тестирование с помощью опросника Female Sexual Function Index.

**Результаты.** На основании анамнестических данных, скрининговой оценки сексуального здоровья и сексуального функционирования 1235 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в гинекологическую клинику, установлена высокая гинекологическая и экстрагенитальная заболеваемость пациенток (100%).

Структура гинекологических заболеваний представлена женским бесплодием (48,3%), воспалительными заболеваниями половых органов (38,5%; в частности сальпингоофоритами – 16,6% и вульвовагинитами – 15,9%), эндометриозом (13,9%), нарушениями менструального цикла (8,3%), а также болевыми симптомами (8,1%). Выявлена заболеваемость инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, среди них папилломавирусная (8,3%) и герпес-вирусная (5,3%) инфекции, хламидиоз (3,7%). Установлено, что у гинекологических пациенток с заболеваниями, характеризующимися хроническим течением, воспалением, тазовой болью, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, значимо снижается сексуальное функционирование ( $p=0,00$ ) и нарушается сексуальное здоровье. Сексуальная дисфункция выявлена у 21,6% пациенток, ее структура представлена изолированными (39,3%) и сочетанными (60,7%) расстройствами либидо, оргазма, сексуальной ангедонией, недостаточностью генитальной реакции, а также диспареунией, вагинизмом. У 33,7% пациенток выделены доклинические формы сексуальных нарушений, не соответствующие критериям сексуальной дисфункции (не вызывали дистресс, являлись кратковременными), однако подтвержденные анализом жалоб пациенток, а также результатами опросника Female Sexual Function Index.

**Заключение.** Таким образом, хронические гинекологические заболевания с воспалительными проявлениями, тазовой болью, нарушениями менструальной и репродуктивной функции ассоциированы со сниженным сексуальным функционированием, сексуальными дисфункциями и доклиническими формами сексуальных нарушений.

**Ключевые слова:** женская сексуальная дисфункция, бесплодие, эндометриоз, нарушения менструального цикла, тазовая боль, сниженное сексуальное влечение, диспареуния, оргазмическая дисфункция

**Для цитирования:** Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А. Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции. Гинекология. 2021; 23 (2): 149–154. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200784

ORIGINAL ARTICLE

## Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction

Natalia N. Stenyaeva<sup>✉1</sup>, Dmitrii F. Chritinin<sup>2</sup>, Andrei A. Chausov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Female sexual dysfunction is extremely common and affects about half of the world's women. Currently, the question of the relationship between gynecological morbidity in women and the characteristics of sexual activity and sexual functioning in a couple remains poorly understood.

**Aim.** To establish gynecological diseases associated with decreased sexual functioning, sexual health disorders in women on the basis of a screening assessment when visiting the clinic.

**Materials and methods.** We conducted a cross-sectional descriptive study of the sexual functioning of 1256 women who presented to outpatient appointments. Anamnestic and clinical methods were used, sexological testing using the Female Sexual Function Index questionnaire.

**Results.** Based on anamnestic data, screening assessment of sexual health and sexual functioning of 1235 women who applied for outpatient appointments to a gynecological clinic, a high gynecological and extragenital morbidity was established in patients (100%). The structure of gynecological diseases is represented by female infertility (48.3%),

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Стеняева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nataliasten@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6495-3367

Хритинин Дмитрий Федорович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9107-2357

Чаусов Андрей Александрович – рук. информационно-аналитического центра департамента регионального сотрудничества и интеграции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: andreaschausov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3094-7209

<sup>✉</sup>Natalia N. Stenyaeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nataliasten@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6495-3367

Dmitrii F. Chritinin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9107-2357

Andrei A. Chausov – head of the information and analytical center, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: andreaschausov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3094-7209

inflammatory diseases of the genital organs (38.5%; of which salpingo-oophoritis – 16.6% and vulvovaginitis – 15.9%), endometriosis (13.9%), menstrual irregularities (8.3%), as well as pain disorders (8.1%). The incidence of infections, predominantly sexually transmitted, was revealed, among them papillomatous viral infection (8.3%), genital herpes (5.3%) and chlamydia (3.7%). It was found that in gynecological patients with diseases characterized by a chronic course, inflammation, pelvic pain, menstrual and reproductive disorders, sexual functioning significantly decreases ( $p=0.00$ ) and sexual health is impaired. Sexual dysfunctions were detected in 21.6% of patients, their structure is represented by isolated (39.3%) and combined (60.7%) disorders of libido, orgasm, sexual anhedonia, failure of genital response, as well as dyspareunia, vaginismus. In 33.7% of patients, preclinical forms of sexual dysfunction were identified that did not meet the criteria for sexual dysfunction (did not cause distress, were short-lived), but confirmed by the analysis of patient complaints, as well as by the results of the Female Sexual Function Index questionnaire.

**Conclusion.** Thus, chronic gynecological diseases with inflammatory manifestations, pelvic pain, menstrual and reproductive dysfunctions are associated with decreased sexual functioning, sexual dysfunctions, and preclinical forms of sexual dysfunctions.

**Keywords:** female sexual dysfunction, infertility, endometriosis, menstrual irregularities, pelvic pain, decreased sexual desire, dyspareunia, orgasmic dysfunction

**For citation:** Stenyaeva NN, Chritinin DE, Chaousov AA. Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 149–154. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200784

## Актуальность

Женская сексуальная дисфункция чрезвычайно распространена и встречается более чем у 40% женщин мира [1]. Предикторы женской сексуальной дисфункции многочисленны и неспецифичны; частота, длительность, структура сексуальных расстройств значительно варьируют, что обусловлено прежде всего различиями в возрасте, наличием соматических и психических заболеваний в изучаемой популяции, партнерским и социокультурным факторами. В последние годы ведется активный поиск широкого спектра предикторов, изучается их влияние на женское сексуальное здоровье с целью улучшения диагностики, выявления групп риска, установления модифицируемых факторов для предотвращения формирования сексуальных расстройств.

Проведенный систематический обзор литературы для поиска предикторов женской сексуальной дисфункции показал, что существенными факторами риска для всех составляющих женской сексуальной функции являлись наличие соматических заболеваний и психических нарушений у самой женщины или ее партнера; длительный прием различных препаратов, недостаток сексуальных знаний, стресс, менопауза, генитоуринарный синдром, сексуальная дисфункция у партнера, неудовлетворенность отношениями и др. [2–4]. Факторами, которые неизменно оказывали значительный защитный эффект в отношении всех составляющих сексуальной функции, являлись физическая и сексуальная активность, позитивный образ тела, принятие собственного пола, привязанность к партнеру и половое воспитание. Не обнаружена тенденция как защитных эффектов, так и факторов риска в отношении возраста, образования, занятости, паритета, нахождения в отношениях [5].

Несмотря на большое число исследований, в настоящее время остается малоизученным вопрос о взаимосвязях гинекологической заболеваемости женщин и особенностей сексуальной активности и сексуального функционирования в паре.

**Цель работы** – установить гинекологические заболевания, ассоциированные со сниженным сексуальным функционированием, нарушениями сексуального здоровья женщин на основании проведения скрининговой оценки при обращении в клинику.

## Материалы и методы

Нами проведено сплошное описательное исследование сексуального функционирования 1256 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с 2014 по 2018 г. Использовались анамнестический и клинический методы, сексологическое тестирование с помощью опросника Female Sexual Function Index (FSFI). Оценивались количественные показатели по доменам «сексуальное желание», «сексуальное возбуждение», «любрикация», «оргазм», «удовлетворение», «боль»,

а также их суммарное значение в течение последних 4 нед. Общий показатель опросника FSFI ( $\Sigma$ ), равный или меньше значения 26,55, использовался в соответствии с рекомендациями для определения лиц со сниженным сексуальным функционированием [6, 7]. Критерии включения в исследование – возраст от 18 до 49 лет включительно, отсутствие беременности на момент исследования, наличие постоянного партнера и добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Проведен анализ результатов исследования 1235 женщин, так как 21 пациентка заполнила опросники не полностью.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS, версия 22. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  для количественных данных, абсолютные значения и (%) для качественных данных. Различия между количественными переменными проверялись при помощи  $t$ -критерия Стьюдента для двух переменных при нормальном распределении и равенстве дисперсий. Различия между качественными признаками определялись при помощи критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости ( $p$ ) для проверки гипотез считали равным 0,05.

## Результаты

Проведен анализ социодемографических характеристик пациенток, включенных в исследование (табл. 1).

**Таблица 1. Социодемографическая характеристика исследуемых пациенток (n=1235)**

**Table 1. Patient sociodemographic characteristics (n=1235)**

Характеристики	абс.	%
<i>Возраст</i>		
18–29 лет	230	18,6
30–39 лет	756	61,2
40–49 лет	249	20,2
<i>Уровень образования</i>		
Высшее, незаконченное высшее	1006	81,5
Среднее специальное, среднее	229	18,5
<i>Трудовой/учебный статус</i>		
Сохраняют активность	932	75,5
Не сохраняют активности	303	24,5
<i>Семейное положение</i>		
Замужем	938	76,0
Незарегистрированные отношения	297	24,0
<i>Наличие детей</i>		
1 и более	427	34,6
Нет	808	65,4
<b>Всего</b>	<b>1235</b>	<b>100</b>

**Таблица 2. Данные анамнеза о перенесенных заболеваниях и оперативных вмешательствах у исследуемых пациенток по МКБ-10 (n=1235)**

Table 2. History data on prior diseases and surgical interventions in the studied patients according to ICD-10 (n=1235)

Заболевания (МКБ-10)/оперативные вмешательства в анамнезе	абс.	%
<b>J00–J06.</b> Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	1235	100,0
<b>B01.</b> Ветряная оспа	899	72,8
<b>B00.</b> Герпетическая инфекция	480	45,1
<b>B26.</b> Эпидемический паротит	453	36,7
<b>B05.</b> Корь	361	29,2
<b>B06.</b> Краснуха	219	17,7
<b>B15–B19.</b> Вирусный гепатит	97	7,9
<b>E00–E07.</b> Заболевания щитовидной железы	57	4,7
<b>E65–E68.</b> Избыточная масса тела	93	7,5
<b>J32.</b> Хронический синусит	30	2,4
<b>J35.</b> Хронические болезни миндалин и аденоидов	235	19,0
<b>J35.</b> Хронические болезни миндалин и аденоидов. Тонзиллэктомия	90	7,3
<b>I83.</b> Варикозное расширение вен нижних конечностей	200	16,2
<b>K29.</b> Хронический гастрит	231	18,7
<b>K35.</b> Острый аппендицит. Аппендэктомия	111	9,0
<b>N10–N16.</b> Тубулоинтерстициальные болезни почек	94	7,6

Исследуемая выборка пациенток, как показано в табл. 1, представлена преимущественно женщинами 30–39 лет (756 – 61,2%), с высшим и незаконченным высшим образованием (1006 – 81,5%), с высоким социально-трудовым статусом (работающие и учащиеся: 932 – 75,5%), состоящими в официальном браке (938 – 76,0%), не имеющими детей (808 – 65,4%).

На основании анамнестических данных об общей заболеваемости исследованных пациенток установлены наиболее часто встречающиеся болезни в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); табл. 2.

Выявлено, что все исследуемые пациентки перенесли острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (100%), более 70% из них – ветряную оспу в детском возрасте (72,8%), около 1/2 страдают герпетической инфекцией (45,1%). Отмечалась высокая заболеваемость пациенток в анамнезе детскими инфекциями (эпидемическим паротитом – 36,7%, корью – 29,2%, краснухой – 17,7%); хроническими воспалительными заболеваниями носовых пазух (2,4%), желудка (18,7%), печени (7,9%), почек (7,6%). Также у 16,2% исследованных женщин наблюдалось варикозное расширение вен нижних конечностей, у 7,5% – избыточная масса тела, у 4,7% – заболевания щитовидной железы. Оперативные вмешательства – тонзиллэктомия, аппендэктомия – у 7,3 и 9,0% пациенток соответственно.

На основании гинекологического анамнеза установлено, что у всех исследованных пациенток (1235 – 100%) наблюдались гинекологические заболевания, структура которых представлена женским бесплодием (597 – 48,3%), воспалительными болезнями половых органов (475 – 38,5%), в частности цервицитами (262 – 21,2%), сальпингоофоритами (205 – 16,6%) и вульвовагинитами (196 – 15,9%), эндометриозом (172 – 13,9%), нарушениями менструального цикла (103 – 8,3%), а также болевыми расстройствами (100 – 8,1%). Среди инфекций, передающихся половым путем, наиболее часто отмечались папилломавирус-

**Таблица 3. Данные анамнеза о перенесенных гинекологических заболеваниях у исследуемых пациенток (n=1235)**

Table 3. History data on prior gynecological diseases in the studied patients (n=1235)

Гинекологические заболевания в анамнезе (МКБ-10)	абс.	%
<b>N70–N77.</b> Воспалительные болезни женских тазовых органов	475	38,5
N70. Сальпингит и оофорит	205	16,6
N71. Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки	129	10,4
N72. Воспалительная болезнь шейки матки	262	21,2
N76. Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы	196	15,9
<b>N80–N98.</b> Невоспалительные болезни женских половых органов	415	33,6
N80. Эндометриоз	172	13,9
N83. Невоспалительные поражения яичника, маточной трубы и широкой связки матки	97	7,9
N84. Полип женских половых органов	88	7,1
N85. Другие невоспалительные болезни матки, за исключением шейки матки	91	7,4
N86. Эрозия и эктропион шейки матки	97	7,9
D25. Лейомиома матки	95	7,7
N92. Обильные, частые и нерегулярные менструации	103	8,3
N94. Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	100	8,1
N97. Женское бесплодие	597	48,3
<b>A50–A64.</b> Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	235	19,0
A56. Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем	46	3,7
A59. Трихомониаз	20	1,6
A60.0. Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта	66	5,3
B97.7. Папилломавирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках	103	8,3

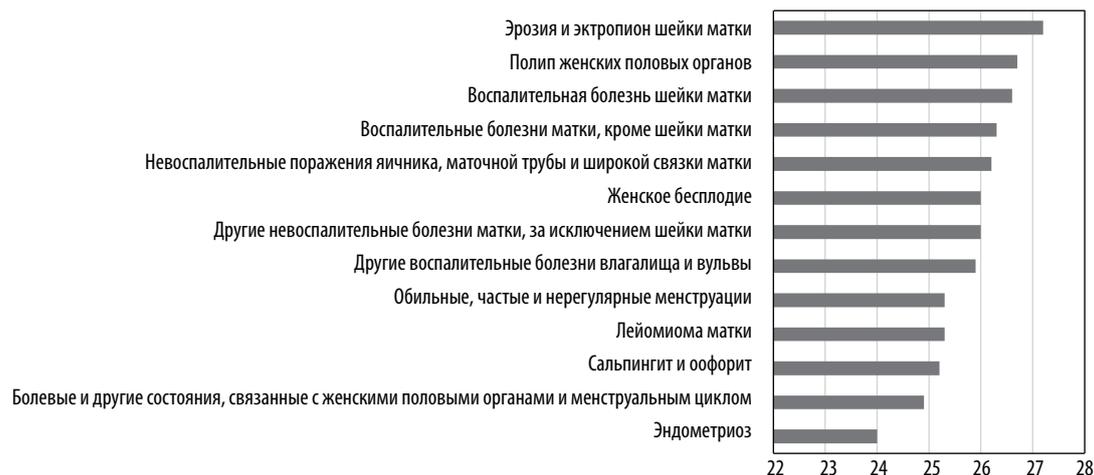
ная инфекция (103 – 8,3%), герпес-вирусная инфекция (66 – 5,3%) и хламидиоз (46 – 3,7%); табл. 3.

Большинство исследуемых пациенток страдали двумя и более заболеваниями. Так, пациентки с бесплодием (N97) имели коморбидные заболевания в 100% случаев, среди них воспалительные заболевания гениталий – у 59,6%, эндометриоз – у 73,3%, невоспалительные поражения яичников, маточных труб и широких связок матки – у 57,7%, полипы половых органов – у 53,4%, инфекции, передающиеся половым путем – у 52,3%, и др. (рис. 1).

Все исследуемые пациентки сообщали, что манифестация гинекологических заболеваний приводила к снижению либо полному отказу от сексуальной активности с последующим после лечения полным или частичным восстановлением сексуального функционирования.

Показатели сексуального функционирования пациенток в течение 4 нед до участия в исследовании оценены с помощью опросника FSFI. Установлены различия среднего значения общего балла FSFI у исследованных пациенток с гинекологическими заболеваниями в анамнезе (рис. 2).

Показатели среднего значения  $\Sigma$  FSFI менее 26,55, что свидетельствует о высоком риске сексуальной дисфункции, установлены у пациенток с гинекологическими заболеваниями – эндометриозом (24,0±3,8), болевыми симптома-

**Рис. 1. Коморбидные гинекологические заболевания у пациенток с бесплодием (%).****Fig. 1. Comorbid gynecological diseases in patients with infertility (%).****Рис. 2. Среднее значение  $\Sigma$  FSFI у исследуемых пациенток гинекологического профиля по заболеваниям (n=1235).****Fig. 2. The mean value of  $\Sigma$  FSFI in the studied gynecological patients by diseases (n=1235).**

ми, связанными с половыми органами или менструальным циклом ( $24,9 \pm 2,6$ ), сальпингоофоритами ( $25,2 \pm 3,2$ ), гиперполименореей ( $25,3 \pm 2,8$ ), миомой матки ( $25,3 \pm 5,1$ ), вульвовагинитами ( $25,9 \pm 4,3$ ), бесплодием ( $26,0 \pm 3,5$ ). При воспалительных заболеваниях, эрозии, эктропионе шейки матки, полипах эндометрия и шейки матки показатели среднего общего балла FSFI превышали 26,55.

В ходе проведенного исследования установлено, что у гинекологических пациенток с заболеваниями, характеризующимися хроническим течением, воспалительными явлениями, тазовой болью, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, снижается сексуальное функционирование и формируются сексуальные дисфункции. Сниженное сексуальное функционирование у исследуемых пациенток определялось низкими показателями общего балла и по субшкалам FSFI – сексуального влечения, сексуального реагирования (возбуждения, lubricации, оргастичности), а также частоты сексуальных событий и психологической удовлетворенности половой жизнью.

О нарушениях сексуального здоровья и психологическом дистрессе в связи с этими нарушениями на момент исследо-

вания сообщили 322 (26,1%) пациентки, 572 (46,3%) отрицали, а 341 (27,6%) затруднилась с оценкой. При анализе результатов опросника FSFI у исследованных пациенток при наличии гинекологических заболеваний установлены различия по общему баллу, а также по отдельным доменам при наличии и отсутствии сексуальных проблем. Выявлено, что о дистрессе в связи с сексуальным функционированием сообщали прежде всего исследуемые пациентки с болевыми симптомами при эндометриозе, сальпингоофоритах, миоме матки, дисменорее. О личностном дистрессе в связи с сексуальной активностью сообщали также пациентки с рецидивирующими вульвовагинитами, гиперполименореей.

Сексуальные нарушения нозологического уровня выявлены у 267 (21,6%) обследованных пациенток. Они активно или при расспросе предъявляли жалобы на сексуальное функционирование, дисгармоничные отношения в паре, искали сексологической помощи. Длительность дисфункций – более 3 мес.

Структура сексуальных дисфункций представлена изолированными (у 105 – 39,3%) и сочетанными (у 162 – 60,7%) расстройствами либидо, оргазма, сексуальной ангедонией,

**Таблица 4. Данные анамнестических показателей в разрезе доменов FSFI ( $\chi^2$ , T-тест)**Table 4. Anamnesis parameters in the context of FSFI domains ( $\chi^2$ , T-test)

	Наличие заболевания	Отсутствие заболевания	p
<i>N70–N77. Воспалительные болезни женских тазовых органов</i>			
FSFI	25,6±3,2	29,5±2,9	0,03
Желание	3,7±0,6	4,8±0,7	0,03
Возбуждение	3,6±0,4	5,1±0,8	0,03
Боль	4,0±0,8	5,5±0,6	0,02
Любрикация	3,3±0,3	4,7±0,4	0,04
Удовлетворенность	3,2±0,4	5,1±0,6	0,04
Оргазм	4,5±1,1	4,9±1,0	0,63
<i>N80. Эндометриоз</i>			
FSFI	24,4±1,5	29,3±2,2	0,01
Желание	4,0±0,8	4,0±0,9	0,31
Возбуждение	4,6±0,2	4,9±0,3	0,01
Боль	5,1±0,7	5,8±0,5	0,04
Любрикация	4,7±0,3	5,0±0,3	0,03
Удовлетворенность	4,7±1,0	4,8±0,9	0,56
Оргазм	4,7±0,8	4,9±1,1	0,71
<i>D25. Лейомиома матки</i>			
FSFI	25,6±3,8	29,5±2,8	0,02
Желание	4,3±0,7	3,8±1,1	0,02
Возбуждение	4,9±0,2	4,4±0,3	0,02
Боль	4,8±0,7	5,5±0,9	0,04
Любрикация	4,7±0,3	3,8±0,6	0,04
Удовлетворенность	4,3±0,5	5,1±0,6	0,01
Оргазм	5,0±0,9	3,9±3,9	0,04

недостаточностью генитальной реакции, а также диспареунией, вагинизмом (табл. 5).

Расстройство влечения выражалось в снижении интереса к сексуальной сфере, снижении сексуальной предприимчивости, утрате гедонистического компонента половой близости и спонтанности в сексуальных отношениях, уклонении от половой активности, несексуальной мотивации половых контактов. Оргазмическая дисфункция представлена всеми возможными вариантами – от тотальной первичной аноргазмии до гипооргазмии, характеризующейся невыразительностью, стертой, блеклой ощущениями с недостаточностью психологической сатисфакции, переживанием фрустрации, чувством разочарования, идеями самообвинения и/или обвинения партнера. Расстройство влечения сочеталось с низким уровнем сексуального возбуждения, наблюдались недостаточная любрикация, сухость влагалища, болевые ощущения во время полового контакта. Неудовлетворенность сексуальным функционированием негативно отражалась на межличностных взаимоотношениях и приводила к семейно-сексуальной дезадаптации.

В ходе исследования установлено, что наряду с клинически выраженными сексуальными расстройствами можно выделить доклинические формы сексуальных нарушений, выявленные симптомы которых на момент обследования не вызывали дистресс у пациенток, всего у 416 (33,7%) из 1235 участниц исследования. Наличие симптомов сексуальной дисфункции подтверждено анализом жалоб пациенток, а также результатов опросника FSFI – низких показателей по отдельным доменам (сексуальное желание не выше 5,0) и суммарному баллу (менее 26,55). Несмотря на низкие показате-

**Таблица 5. Структура выявленных сексуальных расстройств у пациенток гинекологического профиля по МКБ-10 (n=267)**

Table 5. Structure of revealed sexual disorders in gynecological patients (according to ICD-10)

МКБ-10	Сексуальная дисфункция	абс.	%
F52.0	Сниженное сексуальное влечение	152	56,9
F52.1	Сексуальная ангедония	63	23,6
F52.2	Недостаточность любрикации	55	20,1
F52.3	Оргазмическая дисфункция	107	40,1
F52.5	Вагинизм неорганического происхождения	19	7,1
F52.6 N94.1	Диспареуния, сочетанная (неорганического и органического происхождения)	69	25,8

ли при самооценке сексуального здоровья, дисгармоничные сексуальные отношения в паре, пациентки отрицали наличие сексуального расстройства, фрустрацию по поводу особенностей сексуальной активности либо затруднялись с ответом, демонстрировали низкую готовность обращения за сексологической помощью за исключением случаев, когда возникали риски разрыва отношений, потери партнера. У остальных пациенток нарушения сексуального функционирования либо не выявлены, либо проявлялись в виде адаптивной реакции на текущие жизненные обстоятельства, являлись кратковременными (не более 3 мес), не вызывали стресс.

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить на основании анамнестических данных, что у всех пациенток наблюдались гинекологические заболевания, структура которых представлена женским бесплодием, воспалительными и невоспалительными болезнями матки и ее придатков, нарушениями менструального цикла, болевыми симптомами, инфекциями, передающимися преимущественно половым путем и другими, большинство из них страдали двумя и более заболеваниями. На основании анамнеза у исследуемых женщин выявлены высокая заболеваемость детскими инфекциями, хроническими воспалительными заболеваниями носовых пазух, желудка, печени, почек, варикозным расширением вен нижних конечностей, болезнями щитовидной железы; наличие избыточной массы тела, а также перенесенных оперативных вмешательств.

В ходе исследования установлено, что у гинекологических пациенток с заболеваниями, характеризующимися хроническим течением, воспалительными явлениями, тазовой болью, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, значимо снижается сексуальное функционирование и формируются сексуальные дисфункции. Так, на момент исследования о психологическом дистрессе в связи с нарушениями сексуального здоровья сообщили 322 (26,1%) пациентки. Проведенный анализ результатов опросника FSFI позволил установить различия по общему баллу, а также по отдельным доменам при наличии и отсутствии сексуальных проблем у пациенток ( $p=0,00$ ). Выявлено, что о дистрессе в связи с сексуальным функционированием сообщали прежде всего исследуемые пациентки с болевыми симптомами при эндометриозе, сальпингоофоритах, миоме матки, дисменорее. О личном дистрессе в связи с сексуальной активностью сообщали также пациентки с рецидивирующими вульвовагинитами, гиперполименореей. Следует отметить, что сексуальное функционирование не снижалось при заболеваниях шейки матки – цервицитах, эрозии, эктропионе.

Проведенная оценка сексуального функционирования и сексуального здоровья исследуемых женщин сопоставима с пред-

ставленными в литературе результатами, полученными при бесплодии, эндометриозе, симптомах менопаузы, урогинекологических заболеваниях, склерозирующем лишае вульвы [8–13].

Сексуальные нарушения нозологического уровня выявлены у 267 (21,6%) обследованных пациенток. Установлено, что структура сексуальных дисфункций представлена изолированными (у 105 – 39,3%) и сочетанными (у 162 – 60,7%) расстройствами либидо, оргазма, сексуальной ангедонией, недостаточностью генитальной реакции, а также диспареунией, вагинизмом. F. Fairbanks и соавт. также сообщили о сексуальной дисфункции при эндометриозе, затрагивающей все составляющие сексуальной реакции (желание, сексуальное возбуждение, генитально-тазовая боль, оргазм, сексуальное удовлетворение) [9]. По их оценке, 43,3% пациенток с эндометриозом имели сексуальную дисфункцию, в то время как в популяции без эндометриоза сексуальная дисфункция встречалась у 17,6% женщин.

У 416 (33,7%) исследуемых женщин выделены доклинические формы сексуальных нарушений, не соответствующие критериям сексуальной дисфункции (не вызывали дистресс, являлись кратковременными), однако подтвержденные анализом жалоб пациенток, а также результатами опросника FSFI ( $\Sigma$  FSFI < 26,55). I. Briedite и соавт. также сообщают о наличии одной или нескольких проблем сексуального характера у 98,8% из 300 опрошенных пациенток гинекологической клиники в виде отсутствия интереса, трудности с оргазмом, недостаточной lubricации, диспареунии, нарушения образа тела, неудовлетворенных сексуальных потребностей [14].

## Заключение

Проведенное исследование на основании анамнестических данных, скрининговой оценки сексуального здоровья и сексуального функционирования 1235 женщин, обратившихся на амбулаторный прием в гинекологическую клинику, позволило установить высокую гинекологическую и экстрагенитальную заболеваемость пациенток (100%). Структура гинекологических заболеваний представлена женским бесплодием (48,3%), воспалительными заболеваниями половых органов (38,5%; в частности сальпингоофоритами – 16,6% и вульвовагинитами – 15,9%), эндометриозом (13,9%), нарушениями менструального цикла (8,3%), а также болевыми симптомами (8,1%). Выявлена заболеваемость инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, среди них папилломавирусная (8,3%) и герпес-вирусная (5,3%) инфекции, хламидиоз (3,7%).

Установлено, что у гинекологических пациенток с заболеваниями, характеризующимися хроническим течением, воспалением, тазовой болью, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, значимо снижается сексуальное функционирование ( $p=0,00$ ) и нарушается сексуальное здоровье. Сексуальная дисфункция выявлена у 21,6% пациенток, их структура представлена изолированными (39,3%) и сочетанными (60,7%) расстройствами либидо, оргазма, сексуальной ангедонией, недостаточностью генитальной реакции, а также диспареунией, вагинизмом. У 33,7% пациенток выделены доклинические формы сексуальных

нарушений, не соответствующие критериям сексуальной дисфункции (не вызывали дистресс, являлись кратковременными), однако подтвержденные анализом жалоб пациенток, а также результатами опросника FSFI.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Waite LJ, Laumann EO, Das A, Schumm LPh. Sexuality: Measures of Partnerships, Practices, Attitudes, and Problems in the National Social Life, Health, and Aging Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2009; 64 B (Supp. 1): 56–66. DOI: 10.1093/geronb/gbp038
2. Crisp C, Vaccaro C, Fellner A, et al. The influence of personality and coping on female sexual function: a population survey. *J Sex Med.* 2015; 12: 109–15. DOI: 10.1111/jsm.12735
3. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, et al. Prevalence of female sexual dysfunction among premenopausal women: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sex Med Rev.* 2016; 4: 197–212. DOI: 10.1016/j.sxmr.2016.03.002
4. McCool-Myers M, Theurich M, Zuelke A, et al. Predictors of female sexual dysfunction: a systematic review and qualitative analysis through gender inequality paradigms. *BMC Womens Health.* 2018; 18 (1): 108. DOI: 10.1186/s12905-018-0602-4
5. American Sexual Health Association. Understanding sexual health. 2018. Available at: [www.ashsexualhealth.org/sexualhealth](http://www.ashsexualhealth.org/sexualhealth). Accessed: 19.12.2020.
6. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26 (2): 191–208.
7. Meston CM, Freihart BK, Handy AB, et al. Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of use? *J Sex Med.* 2017; 17 (1): 17–25. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.10.007
8. Федорова А.И. Диспареуния у женщин в пре- и постменопаузальном периоде. *Гинекология.* 2016; 18 (1): 13–8 [Fedorova AI. Dyspareunia in pre- and postmenopausal women. *Gynecology.* 2016; 18 (1): 13–8 (in Russian)].
9. Fairbanks F, Abdo CH, Baracat EC, Podgaec S. Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33 (7): 544–7. DOI: 10.1080/09513590.2017.1302421
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93 (4): 467–87. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.002
11. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, et al. Sexuality in women with endometriosis: a critical narrative review. *Minerva Med.* 2020; 111 (1): 79–89. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06299-2
12. Доброхотова Ю.Э., Камалов А.А., Слободянюк Б.А., и др. Особенности сексуальной функции у пациенток с пролапсом гениталий. *Акушерство и гинекология.* 2020; 8: 112–9 [Dobrokhotova IuE, Kamalov AA, Slobodianiuk BA, et al. Osobennosti seksual'noi funktsii u patsientok s prolapsom genitalii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 8: 112–9 (in Russian)].
13. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 2020; 12: 11–20. DOI: 10.2147/IJWH.S191200
14. Briedite I, Ancane G, Ancans A, Erts R. Insufficient assessment of sexual dysfunction: a problem in gynecological practice. *Medicina (Kaunas).* 2013; 49 (7): 315–20. PMID: 24375243.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Рак шейки матки: мониторинг основных показателей, характеризующих данную патологию, в Хабаровском крае (2009–2019 гг.)

Т.Ю. Пестрикова✉, А.Ф. Исмаилова, С.Н. Киселев

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

## Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку основных показателей по заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в Хабаровском крае (2009–2019 гг.) и распространенности типов вируса папилломы человека (ВПЧ) среди женского населения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ данных официальной статистики Минздрава Хабаровского края с использованием базы Росстата за период 2009–2019 гг. с учетом показателей заболеваемости, летальности, распространенности типов ВПЧ. Тенденцию динамики определяли в процессе графического анализа диаграммы и путем моделирования трендов. Результаты проведенных исследований подвергнуты методикам статистической обработки информации. Результаты. Выявленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что прирост заболеваемости РШМ в Хабаровском крае с 2009 по 2019 г. составил 44,4% (при среднегодовом темпе прироста 4,5%). Чаще всего РШМ в Хабаровском крае выявляется у жительниц городского населения. Доля горожанок с данной патологией в 2019 г. достигла 77,2%. Доля выявленного рака I–II стадии превышает долю рака III–IV стадии в 2,5 раза. Летальность у больных РШМ в Хабаровском крае превышает аналогичный показатель по Российской Федерации. Из 1617 жительниц Хабаровска репродуктивного возраста наличие ВПЧ выявлено у 883 (54,%) женщин. Для нашего региона наиболее часто у женщин встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 16, 56, 51.

Заключение. Проведение статистического анализа по результатам диагностики ранних и запущенных стадий РШМ, летальности от данной нозологической формы, распространения ВПЧ остаются одними из архиважных критериев. Полученные данные позволяют оценить эффективность избранной тактики в регионах и своевременно провести корректирующие мероприятия, направленные как на раннее выявление РШМ, так и на снижение персистенции ВПЧ у женщин с фоновой патологией шейки матки.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, летальность, вирус папилломы человека

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Киселев С.Н. Рак шейки матки: мониторинг основных показателей, характеризующих данную патологию, в Хабаровском крае (2009–2019 гг.). Гинекология. 2021; 23 (2): 155–160. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200775

ORIGINAL ARTICLE

## Cervical cancer: monitoring of the main indicators characterizing this pathology in Khabarovsk Krai (2009–2019)

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Ainur F. Ismaylova, Sergey N. Kiselev

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

## Abstract

**Aim.** Conduct a comparative assessment of the main indicators of the incidence of cervical cancer in Khabarovsk Krai (2009–2019) and the prevalence of types of human papillomavirus among the female population.

**Materials and methods.** A comparative analysis of the data of the official statistics of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, using the Rosstat database for the period 2009–2019, taking into account the incidence, mortality, prevalence of types of human papillomavirus, was carried out. The dynamics trend was determined in the process of graphical analysis of the diagram and by modeling trends. The results of the studies were subjected to the methods of statistical information processing.

**Results.** The results revealed in our study indicate that the increase in the incidence of cervical cancer in Khabarovsk Krai from 2009 to 2019 was 44.4% (with an average annual growth rate of 4.5%). Most often, cervical cancer in Khabarovsk Krai is detected in urban residents. The share of urban women with this pathology in 2019 reached 77.2%. The proportion of stage I–II cancer detected exceeds the proportion of stage III–IV cancer by 2.5 times. Mortality in patients with cervical cancer in Khabarovsk Krai exceeds that in the Russian Federation. Of the 1617 residents of the city of Khabarovsk of reproductive age, 883 (54%) women had the presence of human papillomavirus. For our region, most often, women had highly oncogenic types of human papillomavirus 16, 56, 51.

**Conclusion.** Statistical analysis based on the results of diagnosing early and advanced stages of cervical cancer, mortality from this nosological form, and the spread of the human papillomavirus remain among the most important criteria. The data obtained make it possible to assess the effectiveness of the chosen tactics in the regions and take timely corrective measures aimed at both early detection of cervical cancer and a decrease in the persistence of the human papillomavirus in women with background cervical pathology.

**Keywords:** cervical cancer, mortality, human papillomavirus

**For citation:** Pestrikova TYu, Ismaylova AF, Kiselev SN. Cervical cancer: monitoring of the main indicators characterizing this pathology in Khabarovsk Krai (2009–2019). Gynecology. 2021; 23 (2): 155–160. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200775

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Исмаилова Айнура Фаиг кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Киселев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: serkiss@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2047-9824

✉Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ainur F. Ismaylova – Graduate Student, Far Eastern State Medical University. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Sergey N. Kiselev – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: serkiss@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2047-9824

**Сравнительный анализ динамики прироста стандартизованного показателя заболеваемости РШМ за 2009–2019 гг. в ХК, Российская Федерация****Comparative analysis of the dynamics of an increase in the standardized incidence rate of cervical cancer (CC) for 2009–2019 in Khabarovsk Krai (KK) and Russian Federation**

Параметры	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>ХК</i>											
Показатель заболеваемости РШМ на 100 тыс. женского населения	14,0	15,1	13,1	15,41	13,4	14,05	12,27	<b>18,45</b>	19,29	20,42	20,2
Ежегодный прирост, %	-1,4	7,9	-13,3	17,7	-13,0	4,9	-12,7	<b>50,4</b>	4,6	5,9	-1,1
<i>РФ</i>											
Показатель заболеваемости РШМ на 100 тыс. женского населения	13,4	13,7	13,7	13,9	14,17	14,47	15,01	<b>15,76</b>	15,76	15,8	15,38
Ежегодный прирост, %	4,4	2,2	0,0	1,5	1,9	2,1	3,7	<b>5,0</b>	0,0	0,3	-2,7

**Введение**

Рак шейки матки (РШМ) имеет спорадический характер. Данная патология не связана с известными наследственными синдромами. Причиной РШМ являются онкогенные подтипы вируса папилломы человека (ВПЧ) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 [1–3]. При высокой частоте РШМ в государстве персистирующий ВПЧ встречается у 10–20% женщин; при низкой частоте – у 5–10% [4].

В Глобальной стратегии по ускорению элиминации РШМ (снижения частоты распространения РШМ) как проблемы общественного здравоохранения, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г., рекомендуется применять комплексный подход к профилактике РШМ и борьбе с ним. РШМ – единственное онкологическое заболевание, элиминация которого достижима на практике [5].

ВОЗ определила главные принципы в своей стратегии: вакцинация, скрининг и лечение предраковых изменений, лечение и паллиативная помощь при инвазивном РШМ. Из данных принципов вытекают цели, которые должны быть достигнуты к 2030 г. во всех странах:

- вакцинация от ВПЧ 90% девочек к 15-летнему возрасту;
- скрининг 70% женщин к 35-летнему возрасту и повторный скрининг к 45 годам;
- получение лечения 90% женщин с РШМ.

По оценкам экспертов, такие действия помогут предотвратить до 70 млн случаев заболевания и 62 млн смертей к 2120 г. Выполнение стратегии спасет жизни и в ближайшее время, снизив заболеваемость на 10% к 2030 г., считает ВОЗ [5].

**Цель исследования** – сравнительная оценка основных показателей по заболеваемости РШМ в Хабаровском крае – ХК (2009–2019 гг.) и распространенности типов ВПЧ среди женского населения.

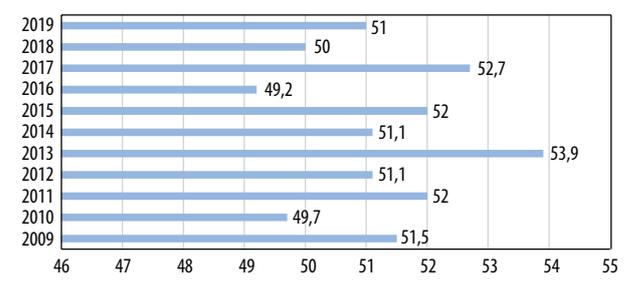
**Материалы и методы**

Проведен сравнительный анализ данных официальной статистики Минздрава ХК, Минздрава России с учетом показателей заболеваемости, летальности, выявления ранних и запущенных форм РШМ и т.д. [6].

Изучение распространенности типов ВПЧ у 1617 жительниц Хабаровска осуществлялось с помощью метода полимеразной цепной реакции – тест Квант-21.

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип ВПЧ в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), включая высоко- и низкоонкогенные типы.

Статистический анализ полученных результатов производился на основе стандартных методов медико-статистической обработки. Для анализа данных использован пакет прикладных программ Statsoft Statistica v. 6.0.

**Рис. 1. Средний возраст больных РШМ за 2009–2019 гг. в ХК (лет).****Fig. 1. Average age of patients with CC for 2009–2019 in KK (years).**

Обработка информации включала расчет средних ( $M$ ) и относительных величин ( $P$ ) и их ошибок ( $\pm m$ ). Оценка статистической значимости различий показателей проводилась с использованием критерия Уилкоксона ( $T$ ). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

Для исключения статистически случайных показателей и выравнивания динамических рядов использован прием непрямолинейного выравнивания постепенной кривой за 5 лет годовых показателей смертности. Тренды изучаемых явлений определяли методом скользящей средней.

**Результаты**

Численность женского населения в ХК за 11-летний период снизилась с 911 102 человек (2009 г.) до 901 707 человек (2019 г.). На этом фоне отмечается четкая тенденция в увеличении показателя заболеваемости РШМ. За последние 10 лет уровень данного показателя повысился до 20,2 на 100 тыс. женского населения (в соответствии с показателями мирового стандарта возрастного распределения населения). Прирост заболеваемости РШМ с 2009 по 2019 г. составил 44,4% (при среднегодовом темпе прироста 4,5%); см. таблицу.

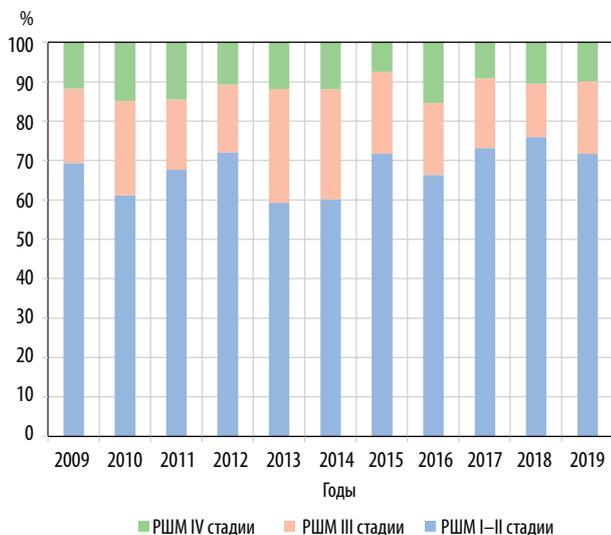
Начиная с 2016 г. значение стандартизованного показателя заболеваемости РШМ в ХК (18,45 на 100 тыс. женского населения) превышало аналогичный показатель по Российской Федерации (15,76 на 100 тыс. женского населения) на 20% (см. таблицу).

В 2019 г. превышение составило 31,3% (20,2 в ХК против 15,38 на 100 тыс. женского населения в РФ); см. таблицу.

Чаще всего РШМ в ХК выявляется у жительниц городского населения. Доля горожанок с данной патологией в 2009 г. – 77,7%, в 2019 г. – 77,2%.

В ХК средний возраст пациенток с РШМ (2009–2019 гг.) составил 51,3 года. Нижняя граница возрастного интервала соответствует 49,2 года (2016 г.), верхняя граница – 58,9 года (2015 г.); рис. 1.

Как следует из данных рис. 2, в 2019 г. удельный вес РШМ I–II стадии в общей структуре данной нозологии по ХК

**Рис. 2. Показатель выявления ранних и запущенных форм РШМ в ХК (2009–2019 гг.).****Fig. 2. Indicator of detection of early and advanced forms of CC in KK (2009–2019).**

составляет  $71,7 \pm 3,3\%$ , т.е. удельный вес рака I–II стадии превышает долю рака III–IV стадии в 2,5 раза ( $p=0,017$ ).

Аналогичная пропорция в 2009 г. соответствовала 2,2, а в 2013–2014 гг. – 1,45. Полученные данные показывают, что за последние 4 года отмечена положительная тенденция к увеличению выявления РШМ I–II стадии в ХК.

Проведение аналогичного анализа по результатам выявления РШМ по РФ (рис. 3) показало, что в целом выявление РШМ I–II стадии находится в интервале 60,0–70,0%.

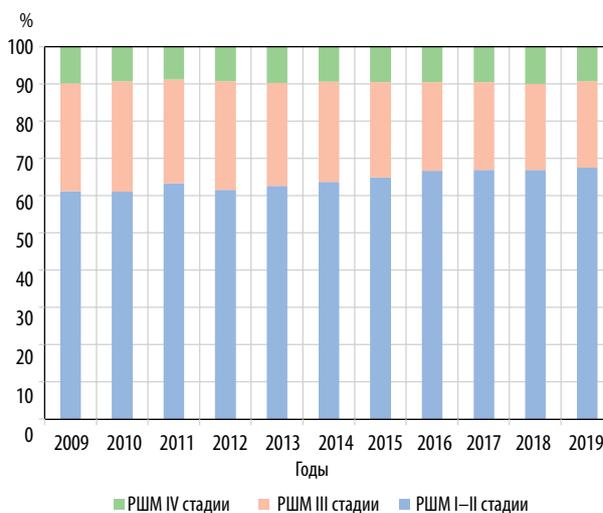
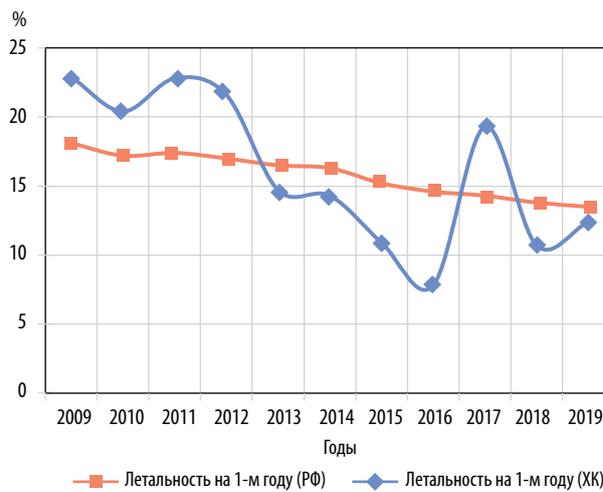
Соотношение удельного веса РШМ I–II стадии к удельной доле рака III–IV стадии в РФ в 2019 г. составило 2,0, тогда как в 2009 г. данная пропорция равна 1,6. Представленный результат свидетельствует о том, что получена положительная тенденция в выявлении ранних форм РШМ в РФ за анализируемый период.

Таким образом, проведение сравнительного анализа по выявлению ранних и запущенных форм РШМ в ХК и РФ показало, что как в ХК, так и в РФ показатель раннего выявления РШМ имеет тенденцию к увеличению.

Показатель летальности на 1-м году после верификации диагноза за 11-летний период наблюдения снизился в ХК в 1,45 раза, в РФ – 1,3 раза (рис. 4). Тем не менее анализ графического изображения данных показателей свидетельствует о том, что кривая по ХК имеет 3 пика подъема (2009, 2011, 2017 г.), подчеркивая наличие нестабильности данных величин.

Результаты анализа показателей летальности (%) для больных РШМ по ХК и РФ представлены на рис. 5. Полученные результаты свидетельствуют о том, что летальность у больных РШМ в ХК превышает аналогичный показатель по РФ. Если по РФ показатель летальности от РШМ за 11-летний интервал снизился в 2,2 раза ( $p=0,024$ ), то в ХК данный показатель даже несколько повысился, хотя статистически значимого различия не получено ( $p=0,087$ ).

Анализ показателя индекса накопления контингента больных РШМ по ХК и РФ показал, что в ХК данный показатель ниже на всем отрезке наблюдения по сравнению с данными по РФ, что подчеркивает наличие более высоких показателей летальности и прироста заболеваемости РШМ в ХК (см. рис. 5).

**Рис. 3. Показатель выявления ранних и запущенных форм РШМ в РФ (2009–2019 гг.).****Fig. 3. Indicator of detection of early and advanced forms of CC in the Russian Federation (2009–2019).****Рис. 4. Летальность на 1-м году после верификации диагноза РШМ в ХК и РФ (2009–2019 гг.).****Fig. 4. Mortality over the 1st year after verifying the diagnosis of CC in KK and Russian Federation (2009–2019).**

Кроме этого, следует отметить, что как кривая летальности больных РШМ, так и кривая, характеризующая индекс накопления контингента, представлены изломанными линиями по сравнению с аналогичными данными по РФ, где линии относительно прямые, что свидетельствует о нестабильности результатов лечения больных РШМ в ХК.

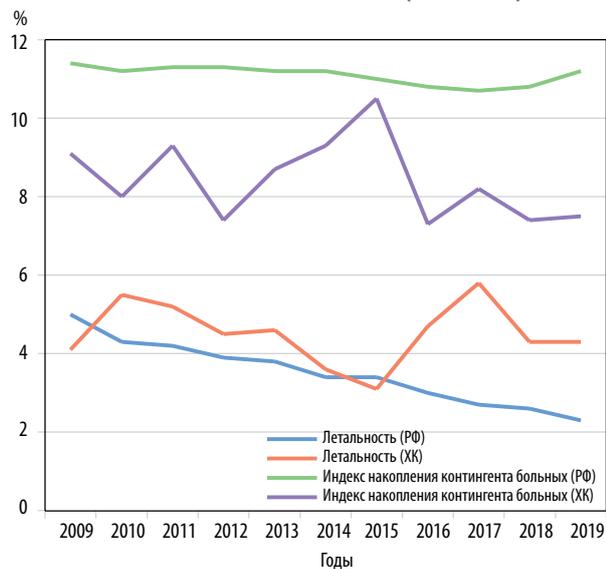
Поскольку РШМ развивается в результате приобретенной половым путем инфекции определенными типами ВПЧ, нами проведено обследование методом сплошной выборки у 1617 женщин репродуктивного возраста – жительниц Хабаровска на наличие у них ВПЧ. Полученные результаты свидетельствовали о том, что наличие ВПЧ имело место у  $54,6 \pm 1,7\%$  (883 человек) женщин (рис. 6).

Как следует из данных рис. 7, число женщин раннего репродуктивного периода, имеющих ВПЧ, в 1,97 раза больше.

Нами изучены типы ВПЧ и частота их распространения у женщин группы обследования (рис. 8). Как следует из

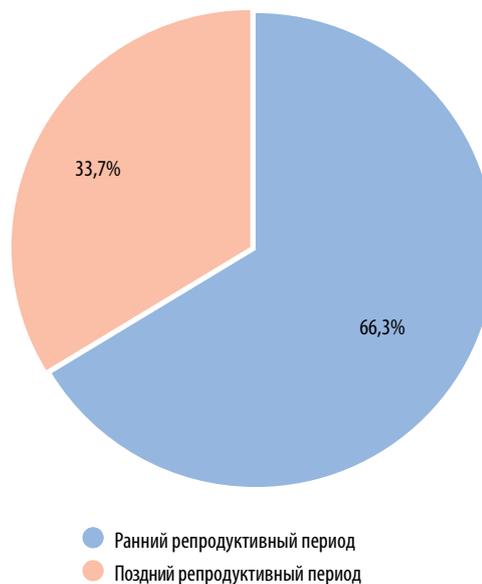
**Рис. 5. Летальность больных от РШМ и индекс накопления контингента в ХК и РФ (2009–2019 гг.).**

**Fig. 5. Patient mortality from CC and the index of contingent accumulation in KK and Russian Federation (2009–2019).**



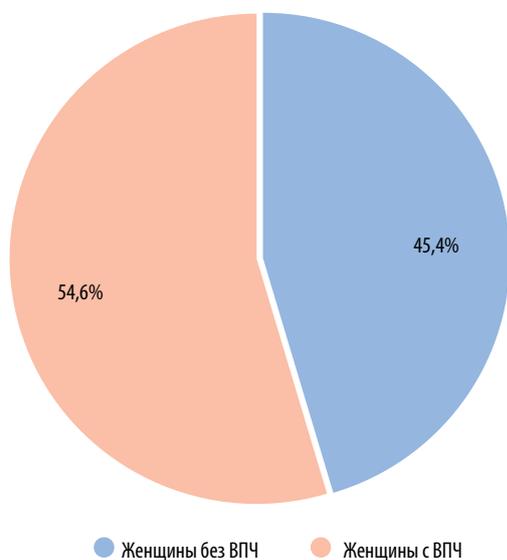
**Рис. 7. Возрастные категории женщин с наличием ВПЧ.**

**Fig. 7. Age categories of women with HPV.**



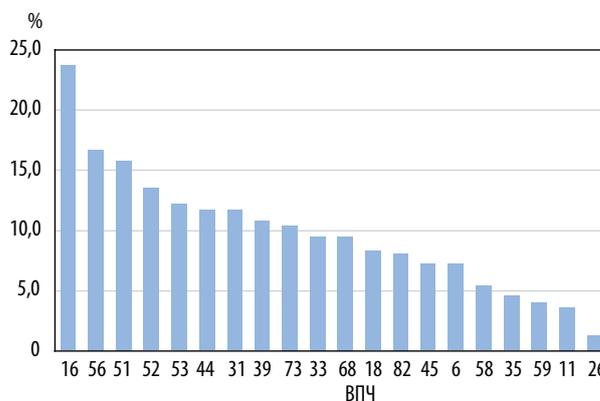
**Рис. 6. Распространенность ВПЧ среди женщин группы обследования.**

**Fig. 6. The prevalence of human papillomavirus (HPV) among women in the main group.**



**Рис. 8. Типы и частота встречаемости ВПЧ у женщин группы обследования (n=883).**

**Fig. 8. Types and incidence of HPV in women in the main group (n=883).**



- 4 типа ВПЧ – у 82 (9,3±0,98%);
- 5 типов ВПЧ – у 36 (4,1±0,7%);
- 7 типов ВПЧ – у 8 (0,9±0,3%);
- 10 типов ВПЧ – у 8 (0,9±0,3%).

Чаще всего (44,7±1,7%) у женщин встречался 1 тип ВПЧ ( $p < 0,001$ ), 2 типа у одной женщины выявлено в 23,6±1,4% случаев, а 3 типа – в 15,9±1,2%. Одновременное выявление 10 типов ВПЧ на одну женщину составило 0,9±0,3%.

полученных данных, наиболее часто для нашего региона у женщин встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 16, 56, 51, что составило соответственно 23,7, 16,7, 16%. Типы ВПЧ 52, 53, 44, 31 встречались в 10–12%. Частота встречаемости ВПЧ 18-го типа составила 8,3%.

Низкоонкогенные типы ВПЧ (6, 11, 44) у женщин выявлены в 7,2, 3,6, 11,7% соответственно.

В ходе нашего исследования определена вирусная нагрузка на одну женщину ( $n=883$ ), из полученных результатов следует, что:

- 1 тип ВПЧ встречается у 395 (44,7±1,7%);
- 2 типа ВПЧ – у 214 (23,6±1,4%);
- 3 типа ВПЧ – у 140 (15,9±1,2%);

### Обсуждение

В России с января 2019 г. стартовал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», являющийся одним из приоритетных направлений национального проекта «Здравоохранение». Целью федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» является снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных. В этой связи статистические данные являются основной базой для разработки и оценки результатов противораковых мероприятий [6].

Выявленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что повышение ежегодного прироста заболеваемости РШМ по ХК начинается с 2016 г., что может быть объяснено увеличением числа первичных онкологических и смотровых кабинетов на территории ХК практически в 2 раза и, следовательно, расширением возможности проведения профилактических осмотров.

По данным литературных источников, в последние десятилетия прослеживается тенденция к «омоложению» РШМ. Опухоли все чаще развиваются у наиболее активных как в трудовом, так и в репродуктивном отношении женщин. Средний возраст больных РШМ в 2003 г. составил 53,9 года, а в 2013 г. – 51,9 года. Средний возраст умерших от данного заболевания – 59,6 и 57,7 года соответственно. В возрастной группе 30–39 лет данная патология стала основной причиной смерти женщин от злокачественных новообразований. Следует сказать, что даже в случае излечения РШМ становится причиной инвалидизации женщин [7].

Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что средний возраст пациенток с РШМ в ХК составляет 51,3 года. При этом стандартизированный показатель заболеваемости РШМ в ХК превышает аналогичный показатель по РФ на 30%.

По данным официальной статистики выявление РШМ на поздних стадиях существенно не снижается, так, в 2018 г. данный показатель по РФ составил 32,6% [8].

Несмотря на то, что удельный вес РШМ I–II стадии в общей структуре данной нозологии по ХК составляет 71,7%, т.е. выше, чем в целом по РФ, показатель летальности у больных РШМ в ХК превышает аналогичный показатель по РФ. Полученные данные могут свидетельствовать о нестабильности результатов при оказании помощи пациенткам, страдающим РШМ, связанных, в первую очередь, с организационными моментами на этапе верификации диагноза и проведения лечебных мероприятий.

При подозрении или выявлении онкологического заболевания специалисты направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи [9]. Консультация должна быть проведена не позднее 3 рабочих дней с момента выдачи направления, а лабораторные и инструментальные исследования должны быть выполнены в течение 7 рабочих дней [10].

Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что тестирование на ВПЧ стало рассматриваться как важнейший момент скрининга этого заболевания [11–13].

Анализ распространенности различных типов ВПЧ у жительниц Хабаровска (репродуктивного возраста) показал необходимость более широкого тестирования на типы ВПЧ (не только типы 16 и 18). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин наиболее часто встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 16, 56, 51, а сочетание нескольких типов ВПЧ у одной женщины составляло 55,3%.

Так, по данным ряда литературных источников, у пациенток с цервицитом в 2 раза выше риск развития онкологии шейки матки. Совершенно очевидно, что хронический цервицит на фоне ВПЧ-инфекции носит полимикробный характер, тогда как при отсутствии вируса обсемененность цервикального канала различной микробной флорой значительно меньше. Анализ сопутствующей флоры цервикального канала показал, что чаще ВПЧ сопровождали хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, грибы рода *Candida*, гарднереллы, грамположительные кокки и грамотрицательные палочки на фоне отсутствия или резкого снижения содержания лактобактерий, что повышает возможность к persistence ВПЧ [14–18].

В настоящее время в РФ, включая ХК, профилактика РШМ проводится на различных уровнях (первичная и вторичная профилактика).

**Вклад авторов.** Т.Ю. Пестрикова: концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Ф. Исмаилова: сбор материала, написание текста; С.Н. Киселев: обработка материала, написание текста.

**Contribution of authors.** T.Yu. Pestrikova: research concept and design, text writing; A.F. Ismaylova: collecting material, writing a text; S.N. Kiselev: processing the material, writing the text.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was done without sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (19): 1478–88.
2. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (5): 315–24.
3. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПС). Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. М., 2020 [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG). All-Russian public organization “Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of Tumors of the Reproductive System” (ROSORS). Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020 (in Russian)].
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55 (2): 74–108.
5. Презентация Глобальной стратегии по ускорению элиминации рака шейки матки. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/newsroom/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>. Ссылка активна на 17.11.2020 [Presentation of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. Available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>. Accessed: 17.11.2020 (in Russian)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2020 [The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Ed. Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. Moscow, 2020 (in Russian)].
7. Смирнова М.П., Хаджимба А.С., Максимов С.Я., Самедзаде Г.С. Особенности клинического течения ВИЧ-ассоциированного рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2020; 21 (2): 131–5 [Smirnova MP, Khadzhimba AS, Maksimov SYa, Samedzadeh GS. Features of the clinical course of HIV-associated cervical cancer. *Practical Oncology.* 2020; 21 (2): 131–5 (in Russian)].
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed.

- Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: MNIOI PA. Herzen branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian)].
9. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №915н (ред. от 05.02.2019) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю онкология (зарегистрировано в Минюсте России 17.04.2013 №28163)». Режим доступа: <https://sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-915n/>. Ссылка активна на 17.11.2020 [Order of the Ministry of Health of Russia of 15.11.2012 No. 915n (as amended on 05.02.2019) "On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of oncology" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 17.04.2013 No. 28163). Available at: <https://sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-915n/>. Accessed: 17.11.2020 (in Russian)].
  10. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов (с изменениями на 5 июня 2020 года). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/564041496>. Ссылка активна на 17.11.2020 [On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2020 and for the Planning Period of 2021 and 2022 (as amended on June 5, 2020). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/564041496>. Accessed: 17.11.2020 (in Russian)].
  11. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2012 [Prevention of cervical cancer: A guide for doctors. Ed. Sukhikh GT, Prilepskaya VN. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian)].
  12. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. Прилепской В.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Diseases of the cervix and genital infections. Ed. prof. Prilepskaya VN. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
  13. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю., и др. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 39–47 [Donnikov AE, Markelov MI, Pestrikova TYu, et al. Analysis of the prevalence and viral load of various types of human papillomavirus in the regions of the Russian Federation. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 4: 39–47 (in Russian)].
  14. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (4): 19–27 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Panfilova YuO, Shmatkova AS. A new approach to the treatment of recurrent chronic cervicitis associated with HPV infection using local cytokine therapy. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019; 18 (4): 19–27 (in Russian)].
  15. Мальцева Л.И., Фаррахова ЛН. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 127–34 [Maltseva LI, Farrakhova LN. Possibilities of therapy for HPV-associated chronic cervicitis in women. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 6: 127–34 (in Russian)].
  16. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2015; 17 (4): 50–3 [Pestrikova TYu, Pushkar VA. Evaluation of the effectiveness of complex therapy of cervical pathology associated with human papillomavirus infection. *Gynecology*. 2015; 17 (4): 50–3 (in Russian)].
  17. Jakobsson M, Pukkala E, Paavonen J, et al. Cancer incidence among Finnish women with surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia, 1987–2006. *Int J Cancer*. 2011; 128 (5): 1187–91.
  18. Shen XH, Liu SH. Human papillomavirus genotypes associated with mucopurulent cervicitis and cervical cancer in Hangzhou, China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14 (6): 3603–6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием

А.Г. Сыркашева✉, С.В. Киндышева, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич, Н.В. Долгушина

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

## Аннотация

**Цель.** Проанализировать связь между уровнем бисфенола А в крови у супругов и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). **Материалы и методы.** Проведено лечение бесплодия 301 супружеской пары с помощью ВРТ. В крови пациентов определяли уровень бисфенола А методом хромато-масс-спектрометрии. Оценивали влияние уровня бисфенола А на параметры раннего эмбриогенеза и исходы программ ВРТ. **Результаты.** Бисфенол А был обнаружен в 92,9% (277/298) образцах крови женщин и в 91,6% (141/154) образцах крови мужчин в программах ВРТ. Уровень бисфенола А у женщин имел статистически значимую положительную корреляционную связь с уровнем бисфенола А у их супругов ( $r=0,533$ ,  $p<0,0001$ ). Не было найдено различий по основным параметрам раннего эмбриогенеза и частоте наступления беременности в квартильных подгруппах бисфенола А у женщин и мужчин. Наблюдался тренд по повышению частоты потерь беременности в I триместре при повышении уровня бисфенола А. Определен пороговый уровень бисфенола А в крови пациентов, повышающий вероятность самопроизвольного прерывания беременности после ВРТ, который составил 0,9 нг/мл для женщин и 0,4 нг/мл для мужчин. При повышении порогового уровня бисфенола А у обоих супругов (для мужчин  $\geq 0,4$  нг/мл и для женщин  $\geq 0,9$  нг/мл) отношение шансов прерывания беременности составило 8,8 (95% доверительный интервал 0,88–113,08). **Заключение.** Бисфенол А в детектируемой концентрации был обнаружен у большинства пациентов с бесплодием. Отмечена значимая положительная корреляционная связь между уровнем бисфенола А у пациенток и их супругов. Повышение уровня бисфенола А в организме связано с увеличением риска ранних репродуктивных потерь после ВРТ, что требует проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, поллютанты, беременность, цитоплазматические дисморфизмы ооцитов, масс-спектрометрия, бисфенол А, невынашивание беременности, миома матки

**Для цитирования:** Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием. Гинекология. 2021; 23 (2): 161–166. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200706

ORIGINAL ARTICLE

## Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes

Anastasia G. Syrkasheva✉, Svetlana V. Kindysheva, Nataliya L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich, Nataliya V. Dolgushina

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

## Abstract

**Aim.** To analyze the relationship between bisphenol A levels in the blood of patients with infertility and in vitro fertilization (IVF) outcomes. **Materials and methods.** Infertility treatment of 301 married couples was performed using IVF. The level of bisphenol A in the blood of patients was determined by gas chromatography-mass spectrometry. The influence of bisphenol A levels on parameters of early embryogenesis and outcomes of IVF programs was assessed. **Results.** Bisphenol A was detected in 92.9% (277/298) blood samples of women and in 92.7% (141/154) blood samples of men. Bisphenol A levels in women had a statistically significant positive correlation with the level of bisphenol A in their spouses ( $r=0.533$ ,  $p<0.0001$ ). No differences were found in the main parameters of early embryogenesis

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыркашева Анастасия Григорьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a\_syrkasheva@oparina4.ru

**Киндышева Светлана Викторовна** – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s\_kindysheva@oparina4.ru

**Стародубцева Наталия Леонидовна** – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_starodubtseva@oparina4.ru

**Франкевич Владимир Евгеньевич** – канд. физ.-мат. наук, зав. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v\_frankevich@oparina4.ru

**Долгушина Наталия Витальевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. – рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

✉ **Anastasia G. Syrkasheva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a\_syrkasheva@oparina4.ru

**Svetlana V. Kindysheva** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s\_kindysheva@oparina4.ru

**Nataliya L. Starodubtseva** – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_starodubtseva@oparina4.ru

**Vladimir E. Frankevich** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v\_frankevich@oparina4.ru

**Nataliya V. Dolgushina** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

and pregnancy rates in quartile bisphenol A subgroups in women and men. There was a trend towards an increase in the miscarriage rate with an increase in the level of bisphenol A. The threshold level of bisphenol A that increased the miscarriage rate was 0.9 ng/ml for women and 0.4 ng/ml for men. With an increase in the threshold level of bisphenol A in both spouses (men  $\geq 0.4$  ng/ml and women  $\geq 0.9$  ng/ml), the odds ratio for miscarriage after IVF 8.8 (95% confidence interval 0.88–113.08).

**Conclusions.** Bisphenol A was found in the majority of infertile patients. A significant positive correlation was noted between the level of bisphenol A in patients and their spouses. An increase in the level of bisphenol A in the blood is associated with an increased risk of early reproductive losses after IVF, which requires further research.

**Keywords:** in vitro fertilization, pollutants, pregnancy, cytoplasmic dysmorphisms of oocytes, mass-spectrometry, bisphenol A, miscarriage, uterine myoma

**For citation:** Syrkasheva AG, Kindysheva SV, Starodubtseva NL, Frankevich VE, Dolgushina NV. Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 161–166. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200706

## Введение

Бисфенол А – это химическое вещество, которое широко используется в производстве различных продуктов на основе поликарбонатного пластика и эпоксидных смол. Наиболее часто контакт с бисфенолом А осуществляется при употреблении пищи из пластиковой посуды и бутылок. Также бисфенол А используется в стоматологии (при производстве материалов для некоторых видов пломб), в консервной промышленности (им выстилают внутреннюю поверхность жестяных консервных банок), для производства термобумаги (кассовые чеки и т.д.). Учитывая широкую распространенность поликарбонатного пластика в повседневной жизни, бисфенол А определяется в организме 95–100% взрослых людей в популяции [1, 2].

Бисфенол А является «эндокринным разрушителем» (англ. endocrine disruptor) – данным термином Американское общество эндокринологов характеризует экзогенные химические вещества (или смесь химических веществ), влияющих на какой-либо аспект действия гормонов.

Биохимические исследования показали, что бисфенол А имитирует действие эстрадиола, связываясь как с рецепторами ER- $\alpha$ , так и с ER- $\beta$ , причем аффинность к ER- $\beta$  значительно выше [3]. Также бисфенол А обладает антиандрогенной активностью, мутагенностью, может оказывать эпигенетическое воздействие, что потенциально может приводить к трансгенерационной передаче (т.е. вызывать различные патологии у следующих поколений) [4, 5].

Учитывая повсеместную распространенность бисфенола А и его эстрогенные свойства, в научном сообществе возрастает интерес к изучению негативного влияния эндокринных разрушителей на репродуктивную систему.

**Цель исследования** – проанализировать связь между уровнем бисфенола А в крови у супругов и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В проспективное когортное исследование была включена 301 супружеская пара, обратившаяся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Критерии включения: нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патоспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщин от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщин от 19 до 25 кг/м<sup>2</sup> включительно. Критерии исключения: использование донорских гамет или суррогат-

ного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012\*.

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин человека в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу.

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью инсеминации ооцитов *in vitro* («классическое» экстракорпоральное оплодотворение, далее экстракорпоральное оплодотворение – метод оплодотворения) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов с помощью метода световой микроскопии, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам.

Через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация  $\beta$ -хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность. Через 40 нед после переноса эмбриона проводили телефонный опрос пациенток для анализа исходов беременности. Под частотой наступления беременности понимали отношение числа клинических беременностей к общему числу нативных циклов с переносом эмбриона. Под частотой живорождения понимали отношение числа родов живым плодом к общему числу нативных циклов с переносом эмбриона. Под кумулятивной частотой живорождения понимали отношение числа живорождений в данном цикле и живорождений после переноса размороженных эмбрионов, полученных в данном цикле экстракорпорального оплодотворения или ИКСИ, к общему числу циклов.

### Сбор и предварительная обработка образцов

Забор венозной крови у обоих супругов для проведения исследования осуществляли в день трансвагинальной пункции яичников, после чего образцы подвергали криоконсервации при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Определение уровня бисфенола А проводили методом масс-спектрометрии, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток.

\*Приказ Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

**Таблица 1. Уровень бисфенола А в сыворотке пациентов с бесплодием****Table 1. Serum bisphenol A levels in infertile patients**

Бисфенол А, нг/мл	Женщины (n=298)	Мужчины (n=154)
Минимум	0	0
Максимум	56,43	53,16
Среднее значение	1,29	3,74
Медиана	0,52	0,59
Интерквартильный размах	0,20–0,66	0,23–2,14

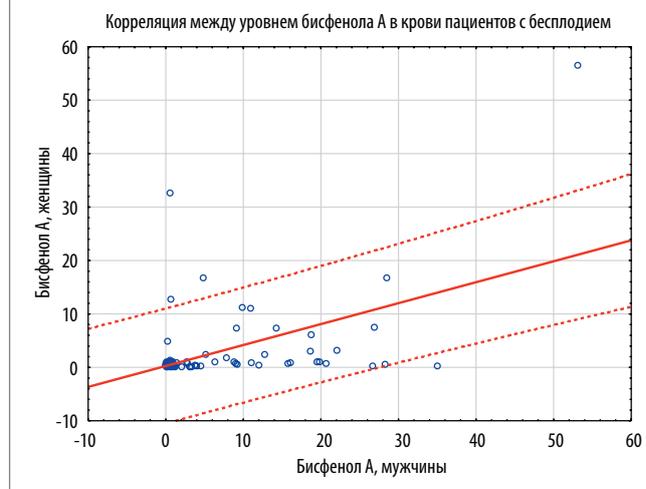
**Статистическая обработка данных**

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение) или как медианы (интерквартильный размах). Статистический анализ проводился с применением  $\chi^2$ -теста для сравнения категориальных переменных, теста Краскела–Уоллиса для сравнения средних величин. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Порог определения уровня бисфенола А составил 0,1 нг/мл. Бисфенол А был обнаружен в 92,9% (277/298) образцах крови женщин и в 91,6% (141/154) образцах крови мужчин в программах ВРТ (табл. 1).

Итак, частота выявления бисфенола А в крови была сравнима у мужчин и женщин (92,7 и 91,6%), однако средний уровень бисфенола А был выше у мужчин (3,74 нг/мл против 1,29 нг/мл). Уровень бисфенола А у женщин имел статистически значимую положительную корреляционную связь с уровнем бисфенола А у их супругов ( $r=0,533$ ,  $p < 0,0001$ ), особенно у пациентов с высоким уровнем бисфенола А (1,0 нг/мл и более,  $r=0,777$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные представлены на рисунке.

**Корреляция между уровнем бисфенола А в крови у пациенток и их супругов.****Correlation between serum bisphenol A levels in patients and their spouses**

Медиана возраста включенных в исследование пациенток составила 31 год (29–34 лет), медиана возраста мужчин – 33 года (30–36 лет). Медиана ИМТ пациенток составила 21,6 кг/м<sup>2</sup> (20,4–23,6 кг/м<sup>2</sup>).

Далее были проанализированы клинико-anamnestические характеристики в квартильных подгруппах (табл. 2). Не было выявлено статистически значимых различий по возрасту пациенток, ИМТ, паритету, анамнезу лечения бесплодия. Медианы уровней основных гормонов также были сравнимы в квартильных подгруппах. Не было найдено различий при оценке основных параметров фолликулогенеза и оогенеза.

Единственным значимым различием была частота встречаемости миомы матки. У пациенток с минимальным квартилем бисфенола А частота миомы матки составила 2,6%, с максимальным квартилем – 13,7%. ОШ миомы матки при наличии четвертого квартиля бисфенола А (по сравнению с первым квартилем) составило 5,87 (95% ДИ 1,18–56,51).

**Таблица 2. Клинико-anamnestические и лабораторные характеристики в различных квартильных группах бисфенола А****Table 2. Clinical-anamnesic and laboratory characteristics in different quartile groups of bisphenol A**

	Всего (n=298)	Q1 (n=76)	Q2 (n=74)	Q3 (n=75)	Q4 (n=73)	p*
Возраст пациентки, лет	31 (29–34)	32 (29,5–34)	31 (28–34)	31 (29–34)	31 (29–34)	0,730
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,6 (20,4–23,5)	21,9 (20,5–23,6)	21,6 (20,4–23,8)	21,5 (20,3–22,9)	21,6 (19,8–23,5)	0,628
Число беременностей в анамнезе	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0	0,529
Число родов в анамнезе	0	0	0	0	0	0,187
Генитальный эндометриоз, n (%)	72 (24,2%)	19 (25,0%)	17 (23,0%)	22 (29,3%)	14 (19,2%)	0,538
Миома матки, n (%)	31 (10,4%)	2 (2,6%)	8 (10,8%)	11 (14,7%)	10 (13,7%)	0,030
Синдром поликистозных яичников, n (%)	21 (7,0%)	6 (7,9%)	8 (10,8%)	2 (2,7%)	5 (6,8%)	0,274
Число циклов ВРТ в анамнезе	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,792
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	6,7 (5,2–8,2)	6,8 (5,2–8,0)	6,3 (4,9–8,8)	6,7 (5,4–7,9)	6,8 (5,4–8,3)	0,949
Антимюллеров гормон, нг/мл	3,2 (1,9–5,8)	3,3 (2,1–5,8)	3,6 (1,9–6,4)	3,2 (1,9–5,5)	2,8 (1,5–6,0)	0,581
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,2–2,0)	1,6 (1,2–2,1)	0,981
Тироксин свободный, пмоль/л	13,7 (12,6–15,0)	14,2 (12,7–15,2)	13,8 (12,6–14,8)	13,0 (12,2–14,7)	13,9 (12,7–15,1)	0,097
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1350 (1050–1575)	1287 (1050–1500)	1325 (1125–1650)	1350 (1050–1525)	1275 (1050–1500)	0,712

\*Здесь и далее в табл. 4, 5 – тест Краскела–Уоллиса для сравнения непрерывных данных,  $\chi^2$ -тест для сравнения категориальных данных; количественные данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

\* Hereinafter in table. 4, 5 - Kruskal–Wallis test for comparing continuous data,  $\chi^2$  test for comparing categorical data; quantitative data are presented as median (interquartile range).

**Таблица 3. Характеристики эмбриогенеза и исходы программ ВРТ в различных квартильных группах бисфенола А у пациенток**  
**Table 3. Characteristics of embryogenesis and outcomes of ART programs in different quartile groups of bisphenol A in female patients**

	Всего (n=298)	Q1 (n=76)	Q2 (n=74)	Q3 (n=75)	Q4 (n=73)	p*
Число фолликулов	10 (6–14)	10 (6–13)	10 (6–14)	10 (6–13)	10 (6–14)	0,962
Число ооцитов	8 (5–12)	9 (5–12)	8 (5–13)	8 (5–12)	8 (5–12)	0,802
Число зрелых ооцитов	7 (4–10)	7 (5–10)	7,5 (4–11)	6 (4–10)	6 (4–10)	0,731
Патология цитоплазмы ооцитов	39 (13,1%)	9 (11,8%)	11 (14,9%)	10 (13,3%)	9 (12,3%)	0,950
Частота фертилизации	100 (83–100)	100 (83–100)	100 (88–100)	100 (30–100)	100 (82–100)	–
Количество blastocист	2 (1–4)	3 (1–4)	2 (1–5)	2 (1–4)	3 (1–4)	0,585
Частота наступления беременности	135 (45,3%)	33 (43,4%)	35 (47,3%)	31 (41,3%)	36 (49,3%)	0,758
Потери плода в I триместре	26 (19,2%)	5 (15,2%)	6 (17,1%)	6 (19,3%)	9 (25%)	0,748
Частота родов	107 (35,9%)	28 (36,8%)	28 (37,8%)	26 (34,7%)	25 (34,2%)	0,963
Σ частота родов	142 (47,7%)	37 (48,7%)	35 (47,4%)	33 (44,0%)	37 (50,7%)	0,872

**Таблица 4. Характеристика эмбриогенеза и исходы программ ВРТ в зависимости от квартиля бисфенола А у мужчин**  
**Table 4. Characteristics of embryogenesis and outcomes of ART programs depending on the quartile of bisphenol A in men**

	Всего (n=154)	Q1 (n=41)	Q2 (n=36)	Q3 (n=39)	Q4 (n=38)	p*
Патоспермия	116 (75,3%)	32 (78,0%)	28 (77,8%)	27 (69,2%)	29 (76,3%)	0,782
Частота фертилизации	100 (84–100)	100 (100–100)	100 (95–100)	100 (80–100)	100 (84–100)	–
Количество blastocист	2 (1–4)	2 (1–4)	2,5 (1–4)	2 (1–4)	3 (2–5)	0,543
Частота наступления беременности	67 (47,5%)	13 (46,4%)	21 (58,3%)	16 (41,0%)	17 (44,7%)	0,479
Потери в I триместре	15 (20,8%)	1 (5,6%)	6 (28,6%)	4 (25,0%)	4 (23,5%)	0,314
Частота родов	52 (36,9%)	12 (42,9%)	15 (41,7%)	12 (30,8%)	13 (34,2%)	0,676
Σ частота родов	68 (48,2%)	16 (57,1%)	17 (47,2%)	18 (46,2%)	17 (44,7%)	0,763

**Таблица 5. Вероятность самопроизвольного прерывания беременности в зависимости от уровня бисфенола А у обоих супругов**  
**Table 5. Probability of spontaneous abortion, depending on bisphenol A levels in both spouses**

	Бисфенол А (женщины) <0,9 нг/мл	Бисфенол А (женщины) ≥0,9 нг/мл
Бисфенол А (мужчины) <0,4 нг/мл	2/24=8,3%	0/1 (н/д)
Бисфенол А (мужчины) ≥0,4 нг/мл	9/36=25,0%	4/9=44,4%

Далее были проанализированы особенности эмбриологического этапа в различных квартилях бисфенола А. Полученные данные представлены в табл. 3.

Медиана числа фолликулов, ооцитов, зрелых ооцитов, морфология ооцитов, частота оплодотворения ооцитов и количество blastocист не различались в группах сравнения. Частота наступления клинической беременности, родов, кумулятивная частота родов (Σ частота родов) значимо не различались в группах. Наблюдался тренд по повышению частоты потерь беременности в I триместре при повышении уровня бисфенола А, однако различия не достигли статистической значимости.

Был определен пороговый уровень бисфенола А в крови пациенток, повышающий вероятность самопроизвольного прерывания беременности после ВРТ, который составил 0,9 нг/мл (путем ROC-анализа). ОШ прерывания беременности в I триместре при уровне бисфенола А ≥0,9 нг/мл составило 2,16 (95% ДИ 0,6–7,04).

Также был проведен анализ эмбриологического этапа и исходов программ ВРТ в зависимости от квартиля бисфенола А в крови у пациентов (табл. 4). В разных квартильных группах не различались частота патоспермии, медиана фертилизации ооцитов, медиана количества blastocист. Также в группах не различались частота наступления беременно-

сти. В 1-й квартильной группе наблюдалась минимальная частота самопроизвольных потерь беременности в I триместре (5,6% в Q1 по сравнению с 20,8% в общей группе). Соответственно, наблюдалась тенденция к снижению частоты родов и кумулятивной частоты родов с увеличением квартиля бисфенола (Q1–Q4), однако полученные значения не были статистически значимы.

Путем ROC-анализа был определен пороговый уровень бисфенола А у мужчин, при котором повышалась вероятность прерывания беременности в I триместре. Пороговый уровень составил 0,4 нг/мл. ОШ самопроизвольного прерывания беременности при уровне бисфенола А у мужчин 0,4 нг/мл и выше составило 4,06 (95% ДИ 0,77–40,13).

При повышении порогового уровня бисфенола А у обоих супругов (мужчины ≥0,4 нг/мл и женщины ≥0,9 нг/мл) ОШ прерывания беременности составило 8,8 (95% ДИ 0,88–113,08); табл. 5.

## Обсуждение

По данным нашего исследования, бисфенол А в детектируемой концентрации был обнаружен у большинства пациентов, что согласуется с данными, полученными в других странах, при изучении разных категорий пациентов [1, 3, 6]. Интересно, что уровень бисфенола А был выше у мужчин,

чем у женщин, что отличается от общепринятого мнения. Предполагается, что женщины более подвержены экспозиции к бисфенолу А, так как, во-первых, женщины чаще заняты приготовлением пищи (т.е. контактируют с пластиком на кухне), а во-вторых, чаще работают продавцами и кассирами (контакт с термобумагой) [7].

Значимая положительная корреляция между уровнем бисфенола А у супругов свидетельствует о том, что большую роль в экспозиции к органическим соединениям играют образ жизни и повседневные привычки – использование разных видов упаковочного материала, частота употребления консервов, пластиковой посуды, рацион питания. Возможно, определенную роль в повышенной экспозиции к бисфенолу А играет район проживания – данный вопрос требует проведения крупных эпидемиологических исследований.

При оценке клинико-анамнестических характеристик отмечена связь уровня бисфенола А и миомы матки. Частота миомы матки малых размеров составила 2,4% в группе Q1 по сравнению с 10,4% в общей группе пациенток и с 13,7% в группе Q4. В 2013 г. группа исследователей из Тайваня показала, что бисфенол А индуцирует процессы пролиферации в клеточной культуре мезенхимальных стволовых клеток, полученных из лейомиомы человека, и эффект увеличивается с повышением дозы препарата [8].

Во многих исследованиях продемонстрирована положительная корреляционная связь между уровнем бисфенола А и ИМТ [9, 10]. Мы не наблюдали данной тенденции – возможно, потому, что все пациентки, включенные в исследование, имели нормальный ИМТ.

При оценке эмбриологического этапа программ ВРТ мы не обнаружили значимого влияния бисфенола А на количество ооцитов, частоту фертилизации, количество и качество blastocysts. Частота наступления клинической беременности также не различалась в квартильных группах, однако наблюдалась тенденция к повышению частоты ранних репродуктивных потерь при повышении уровня бисфенола А. Аналогичные данные были получены при оценке исходов программ ВРТ в зависимости от уровня бисфенола А у мужчин. Пороговый уровень бисфенола А, влияющий на вероятность потери беременности в I триместре, составил 0,9 нг/мл для женщин и 0,4 нг/мл для мужчин.

Патогенез самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков на фоне негативного влияния бисфенола А не определен. Наиболее частой причиной ранних репродуктивных потерь являются генетические нарушения эмбриона; при этом есть данные о влиянии эндокринных разрушителей на мейоз, полученные на моделях животных [11, 12].

Группа ученых из Стенфордского университета в Калифорнии изучала уровни бисфенола А и других эндокринных разрушителей у женщин на разных сроках беременности и затем сопоставляла полученные данные с исходами беременности (роды/неразвивающаяся беременность, нормальный/аномальный кариотип абортуса). Уровень бисфенола А был значительно выше у пациенток с неразвивающейся беременностью (0,39 нг/мл против 0,16 нг/мл,  $p < 0,05$ ). Кроме того, при анализе подгруппы пациенток с прервавшейся беременностью авторы отметили более высокий средний уровень бисфенола А в подгруппе пациенток с нормальным кариотипом абортуса (0,6 нг/мл) по сравнению с пациентками с аномальным кариотипом абортуса (0,3 нг/мл) [13]. Существуют предположения о влиянии эндокринных разрушителей на рецепторы к прогестерону в эндометрии [14], на эндоканнабиоидную систему при беременности [15], на соотношение между провоспалительными и противовоспалительными маркерами [16].

Учитывая широкую распространенность эндокринных разрушителей в окружающей среде, мы предполагаем, что изучение патогенетических механизмов ранних репродуктивных потерь при влиянии эндокринных разрушителей будет являться объектом пристального внимания ученых в ближайшие десятилетия.

**Вклад авторов.** А.Г. Сыркашева: проведение клинического этапа исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; В.Е. Франкевич: написание статьи, финальное рецензирование, обработка масс-спектрометрических данных; Н.Л. Стародубцева: написание статьи, планирование и контроль проведения эксперимента, получение масс-спектрометрических данных; С.В. Киндышева: написание статьи, планирование и контроль проведения эксперимента, получение масс-спектрометрических данных; Н.В. Долгушина: написание текста статьи, финальное рецензирование.

**Author contribution.** A.G. Syrkasheva carried out the study's clinical stage, made statistical data processing, contributed to writing the article; V.E. Frankevich contributed to writing the article, provided final review, processed mass spectrometric data; N.L. Starodubtseva contributed to writing the article, planned and controlled the experiment conduction, obtained mass spectrometric data; S.V. Kindysheva contributed to writing the article, planned and controlled the experiment conduction, obtained mass spectrometric data; N.V. Dolgushina contributed to writing the article, provided final review.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The investigation has not been supported.

## Литература/References

- Morgan MK, Nash M, Barr DB, et al. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six-week monitoring period. *Environ Int.* 2018; 112: 85–99.
- Arya S, Dwivedi AK, Alvarado L, Kupesic-Plavsic S. Exposure of U.S. population to endocrine disruptive chemicals (Parabens, Benzophenone-3, Bisphenol-A and Triclosan) and their associations with female infertility. *Environ Pollut.* 2020; 265 (Pt A): 114763.
- Ma Y, Liu H, Wu J, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res.* 2019; 176: 108575.
- Дергачева Н.И., Сучкова И.О., Сасина Л.К., и др. Влияние бисфенола А на митотическую активность в клеточных линиях человека различного происхождения. *Цитология.* 2019; 10: 823–36 [Dergacheva NI, Suchkova IO, Sasina LK, et al. Vliianie bisfenola A na mitoticheskuiu aktivnost' v kletochnykh liniiah cheloveka razlichnogo proiskhozhdeniia. *Tsitologiya.* 2019; 10: 823–36 (in Russian)].
- Дергачева Н.И., Паткин Е.Л., Сучкова И.О., Софронов Г.А. Бисфенол А и болезни человека. Механизмы действия. *Экологическая генетика.* 2019; 17(3): 87–9 [Dergacheva NI, Patkin EL, Suchkova IO, Sofronov GA. Bisfenol A i bolezni cheloveka. Mekhanizmy deistviia. *Ekologicheskaiia genetika.* 2019; 17(3): 87–9 (in Russian)].
- Rancière F, Botton J, Slama R, et al. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. *Environ Health Perspect.* 2019; 127 (10): 107013.
- Snoj Tratnik J, Kosjek T, Heath E, et al. Urinary bisphenol A in children, mothers and fathers from Slovenia: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res.* 2019; 168: 32–40.

8. Wang K-H, Kao A-P, Chang C-C, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses induces cyclooxygenase-2 expression and promotes invasion of human mesenchymal stem cells derived from uterine myoma tissue. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; 52(2): 246–52.
9. Haq MEU, Akash MSH, Sabir S, et al. Human exposure to bisphenol A through dietary sources and development of diabetes mellitus: a cross-sectional study in Pakistani population. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27 (21): 26262–75.
10. Lim J-E, Choi B, Jee SH. Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status matter? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27 (27): 34300–10.
11. Mirihagalle S, You T, Suh L, et al. Prenatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and high-fat diet synergistically disrupts mouse fetal oogenesis and affects folliculogenesis†. *Biol Reprod.* 2019; 100 (6): 1561–70.
12. Tu Z, Mu X, Chen X, et al. Dibutyl phthalate exposure disrupts the progression of meiotic prophase I by interfering with homologous recombination in fetal mouse oocytes. *Environ Pollut.* 2019; 252 (Pt A): 388–98.
13. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril.* 2016; 106 (4): 941–7.
14. Li Q, Davila J, Bagchi MK, Bagchi IC. Chronic exposure to bisphenol A impairs progesterone receptor-mediated signaling in the uterus during early pregnancy. *Recept Clin Investig.* 2016; 3 (3).
15. Zbucka-Kretowska M, Zbucki R, Parfieniuk E, et al. Evaluation of Bisphenol A influence on endocannabinoid system in pregnant women. *Chemosphere.* 2018; 203: 387–92.
16. Liang F, Huo X, Wang W, et al. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women. *Chemosphere.* 2020; 257: 127035.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Г.А. Власова<sup>✉1</sup>, С.Г. Перминова<sup>1</sup>, Н.М. Кошелева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с/без сопутствующего антифосфолипидного синдрома (АФЛС).

**Материалы и методы.** В наблюдательное исследование включены 26 больных достоверной СКВ, 7 из которых – с сопутствующим АФЛС и нарушениями репродуктивной функции. Анализ причин нарушения фертильности основывался на данных анамнеза и комплексного обследования, которые, как и факторы риска возможных осложнений, определяли выбор программ ВРТ.

**Результаты.** У 23 из 26 пациенток было диагностировано бесплодие (в 14 случаях – первичное и 9 – вторичное), у 3 – привычное невынашивание беременности. Основными этиологическими факторами бесплодия были трубный (n=6), мужской (n=8) и их сочетание (n=3), в 9 случаях генез бесплодия остался неясным. Десять больных с волчаночным нефритом в анамнезе имели сниженный овариальный резерв. Всего 23 пациенткам с бесплодием проведено 33 программы экстракорпорального оплодотворения. Было зарегистрировано 11 (33%) клинических беременностей, из которых 7 завершились рождением живого ребенка. Случаев тяжелого обострения СКВ и тромботических осложнений не зарегистрировано.

**Заключение.** ВРТ могут применяться у больных СКВ с/без АФЛС при условии компенсации основного заболевания и профилактики осложнений. Эффективность программ ВРТ сопоставима с таковой в общей популяции. Для окончательного суждения о безопасности различных программ ВРТ при СКВ с/без АФЛС необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, фертильность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии

**Для цитирования:** Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Гинекология. 2021; 23 (2): 167–172. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200739

ORIGINAL ARTICLE

## Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Galina A. Vlasova<sup>✉1</sup>, Svetlana G. Perminova<sup>1</sup>, Nadezhda M. Kosheleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the safety and efficacy of assisted reproductive technology (ART) programs in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with/without comorbid antiphospholipid syndrome (APLS).

**Materials and methods.** The observational study included 26 patients with diagnosed SLE, of whom 7 women had comorbid APLS and disorders of reproductive function. The analysis of the causes of impaired fertility was based on history and comprehensive examination data, which, along with risk factors for possible complications, determined the choice of ART programs.

**Results.** In 23 of 26 patients, infertility (primary: 14, secondary: 9) was diagnosed, and 3 patients were diagnosed with repeated miscarriage. The main etiological factors of infertility were tubal (n=6), male (n=8) and their combination (n=3); in 9 cases the etiology of infertility remained unclear. 10 patients with a history of lupus nephritis had a reduced ovarian reserve. In total, 23 infertile patients underwent 33 in vitro fertilization programs. 11 (33%) clinical pregnancies were registered, of which 7 ended in live birth. There were no cases of severe exacerbation of SLE and thrombotic complications.

**Conclusion.** ART can be used in patients with SLE with / without APLS, if the underlying disease is compensated for and prevention for complications is used. The effectiveness of ART programs is comparable to that in the general population. Further research is needed to make a final judgment on the safety of various ART programs in SLE with/without APLS.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, fertility, infertility, assisted reproductive technologies

**For citation:** Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Gynecology. 2021; 23 (2): 167–172. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200739

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Власова Галина Алексеевна – аспирант 1-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: galinavlasova089@gmail.com

Перминова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. 1-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru

Кошелева Надежда Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nadkosheleva@yandex.ru

<sup>✉</sup>Galina A. Vlasova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: galinavlasova089@gmail.com

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

Nadezhda M. Kosheleva – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: nadkosheleva@yandex.ru

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное воспалительное аутоиммунное заболевание неясной этиологии, характеризующееся продукцией специфических аутоантител и широким спектром клинических и иммунологических проявлений, которые могут включать в себя поражения кожи, опорно-двигательного аппарата, почек, серозных оболочек, нервной системы и сосудов. Ключевыми патофизиологическими механизмами развития этого заболевания являются генерация аутоантител и отложение комплексов типа «антиген–антитело» в базальных мембранах внутренних органов, где они вызывают воспалительные реакции. Клинические формы СКВ могут быть различными, однако течение заболевания зачастую имеет волнообразный характер с периодами обострения и ремиссий [1, 2]. Более высокая распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на иммунную систему [3]. Ряд исследований подтверждает потенциальную роль гормональных факторов в предрасположенности к СКВ. Так, по результатам исследования R. Lahita и соавт. (1999 г.), соотношение женщин и мужчин, больных СКВ, составляет 3:1 у детей до пубертатного периода, тогда как у взрослых это соотношение увеличивается до 15:1 в репродуктивном возрасте, а после наступления менопаузы снижается до 8:1. По последним данным, соотношение пациенток с СКВ между взрослыми женщинами и мужчинами составляет 9:1 [4, 5].

СКВ нередко ассоциирована с наличием антифосфолипидных антител (аАФЛ) и антифосфолипидного синдрома (АФЛС). АФЛС представляет собой патологию, при которой аутоантитела продуцируются к множеству фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Клиническими проявлениями АФЛС являются тромбозы сосудов, а также такие осложнения беременности, как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода или преждевременные роды (до 34 нед гестации), вызванные плацентарной недостаточностью, преэклампсией и эклампсией [6]. До последнего времени выделяли 2 основные формы АФЛС: вторичный АФЛС, связанный с СКВ или другим соматическим заболеванием, и первичный АФЛС, который рассматривался как самостоятельная нозологическая форма. Однако, учитывая, что в ряде случаев первичный АФЛС может быть вариантом дебюта СКВ, на сегодняшний день данную классификацию практически не используют [7].

Фертильность у пациенток с СКВ может быть снижена за счет следующих механизмов: аменореи, которая может развиваться на фоне обострения заболевания, вторичной недостаточности яичников вследствие гонадотоксичной терапии [8], а также влияния антиядерных антител и аАФЛ [9]. При отсутствии серьезных осложнений заболевания и цитотоксической терапии в анамнезе фертильность у женщин с СКВ сопоставима с общепопуляционной. Однако, как и в общей популяции, среди больных СКВ и АФЛС встречаются случаи бесплодия, обусловленного различными факторами, и данной группе пациенток могут быть необходимы программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10]. В свою очередь, гормональная стимуляция яичников, ассоциированная с повышением уровня эстрогенов, у женщин с СКВ может приводить к обострению основного заболевания и повышению риска тромбозов. Реализация программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в этом случае требует осторожного подхода и должна осуществляться совместно с ревматологом. При проведении овариальной стимуляции, с одной стороны, должны быть учтены возможные риски обострения основного заболева-

ния и тромбозов, а с другой стороны, стимуляция функции яичников должна быть достаточной для получения ооцитов в случае снижения овариального резерва [11].

Снижение овариального резерва у данной группы пациенток чаще всего ассоциировано с применением гонадотоксичной терапии. Так, при тяжелом течении СКВ с наличием волчаночного нефрита терапией выбора является циклофосфамид (СУС), обладающий выраженным цитостатическим действием. Зачастую препарат комбинируют с большими дозами глюкокортикоидов и назначают в пульсовом режиме. К другим препаратам, способным оказывать отрицательное действие на состояние репродуктивной системы при СКВ, относят иммуносупрессанты – азатиоприн и микрофенолота мофетил [12]. Следует отметить, что СУС является единственным препаратом, отрицательное влияние которого на состояние овариального резерва доказано. Влияние других групп препаратов на женскую репродуктивную систему остается противоречивым и требует дальнейшего изучения [13].

Учитывая, что до настоящего времени возможность проведения программ ВРТ у женщин с СКВ с/без АФЛС была строго ограничена возможными рисками обострения основного заболевания, существует небольшое количество данных по вопросу эффективности и безопасности программ ЭКО у этого контингента больных. Большинство имеющихся исследований представлено отдельными клиническими случаями [8].

**Цель исследования** – оценка репродуктивной функции, а также эффективности и безопасности программ ЭКО у женщин, больных СКВ с/без АФЛС.

## Материалы и методы

В наблюдательное ретроспективное исследование включены 26 пациенток с достоверным диагнозом СКВ с/без АФЛС и нарушениями репродуктивной функции, обследованных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в период с июля 2017 по август 2020 г. Объем выборки определялся числом больных с заданным диагнозом, выявленным в указанный период.

Всем пациенткам проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», они также наблюдались у ревматолога ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» до, через 1–3 мес после включения в программу ВРТ, а также в течение всей беременности. Ими подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: достоверный диагноз СКВ (согласно критериям EULAR/ACR, 2019) и/или АФЛС (согласно Саппоровским критериям, 2006) [14], проблемы с реализацией репродуктивной функции, возраст от 18 до 42 лет. Критерии невключения: недостоверный диагноз СКВ и/или АФЛС, возраст более 42 лет.

Антимюллеров гормон (АМГ) определяли количественно с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. Нормативные значения АМГ – 1,0–10,6 нг/мл. Значение <1 нг/мл расценивалось как снижение овариального резерва пациенток.

Исследование на волчаночный антикоагулянт (ВА) проводили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 с использованием скринингового (BA1) и подтверждающего (BA2) тестов с наборами фирмы Dade Behring (США). Исследование на антитела к кардиолипину (аКЛ) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), используя коммерческие наборы Orgentec. Верхняя граница нормы составляла 23 GPL для иммуноглобулина (Ig) G-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. При интерпретации

<b>Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристики 26 больных СКВ с/без АФЛС</b>		
<b>Clinical-anamnetic and laboratory characteristics of 26 patients with SLE with / without APLS</b>		
Параметры	n	%
Бесплодие:	23	88
• первичное	14	61
• вторичное	9	39
Привычное невынашивание беременности	3	12
Снижение овариального резерва	10	43
АМГ, Me [25; 75-й перцентиль], нг/мл	1,35 [0,6; 2,5]	
<b>Причины бесплодия</b>		
Трубный фактор	5	22
Мужской фактор	8	35
Сочетанное бесплодие	3	13
Неясный генез	9	39

результатов использовались не абсолютные значения в GPL и MPL, а уровни позитивности для IgG-аКЛ: >80 GPL – высокопозитивный, 40–80 GPL – умеренно позитивный, 23–40 GPL – низкопозитивный, <23 GPL – негативный; для IgM-аКЛ: >45 MPL – высокопозитивный, 35–45 MPL – умеренно позитивный, 26–35 MPL – низкопозитивный, <26 MPL – негативный. Согласно международным критериям, диагностическими считали высоко- и умеренно позитивные результаты. По инструкции фирмы-изготовителя IgG и IgM антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 ( $\beta$ 2ГП1) определяли методом ELISA (ORG 521  $\beta$ 2GP1 IgG/IgM).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 for Windows (Stat Soft Inc., USA). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа. Количественные переменные описывались следующими статистиками: медианой (Me) и интерквартильным размахом [25; 75-й перцентили], качественные переменные – абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст больных составил 34,5 [28; 37] года, средняя длительность заболевания – 13,5 [8; 17] года. Течение основного заболевания расценивалось как острое в 2 (8%) случаях, подострое – в 2 (8%) случаях, хроническое – в 22 (84%) случаях. На момент включения в исследование преобладали пациентки с низкой активностью СКВ, а также больные в стадии медикаментозной ремиссии [n=14 (54%) и n=8 (31%) соответственно], 3 (11%) пациентки имели умеренную, 1 (4%) – высокую активность болезни. Средний балл по индексу активности СКВ SLEDAI в исследуемой группе соответствовал 4 [2; 6]. В 6 (23%) случаях имело место ювенильное начало болезни. Волчаночный нефрит как проявление заболевания был установлен в 9 (35%) случаях, при этом все пациентки с волчаночным нефритом ранее получали цитотоксические препараты.

АФЛС в сочетании с СКВ был диагностирован у 7 (27%) пациенток и проявлялся: тромбозами вен нижних конечностей в 2 случаях, невынашиванием беременности в 1 случае, ранними репродуктивными потерями в 4 случаях,

антенатальной гибелью плода в 2 случаях и развитием преэклампсии у 1 пациентки. По данным лабораторных исследований: ВА был выявлен у 4 пациенток, аКЛ – у 2,  $\beta$ 2ГП1 – у одной пациентки. В 1 случае наблюдалась тройная серопозитивность по аАФЛ.

Терапия основного заболевания включала: СУС [n=9 (35%)], гидроксихлорохин [n=26 (100%)], метипред [n=25 (96%)] внутрь в средней дозе 10 [8; 12] мг/сут, азатиоприн [n=4 (15%)], микофенолата мофетил [n=2 (8%)], ритуксимаб [n=1 (4%)], низкомолекулярные гепарины – НМГ [n=7 (27%)] в сочетании с профилактической дозой ацетилсалициловой кислоты [n=4 (15%)].

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза бесплодие было выявлено у 23 (88%) женщин, в 3 (12%) случаях у пациенток с диагностированным АФЛС имело место привычное невынашивание беременности. Анализ клинико-anamnestических данных показал, что средняя длительность бесплодия составила 5 [2; 8] лет. Первичное бесплодие наблюдалось в 14 (61%), вторичное – в 9 (39%) случаях. Вклад различных факторов бесплодия распределялся следующим образом: трубно-перитонеальный фактор был установлен у 5 (22%) пациенток, мужской фактор – у 8 (35%) пациенток, сочетанное бесплодие – у 1 (4%) пациентки. В 9 (39%) случаях имело место бесплодие неясного генеза. Среднее значение АМГ составило 1,35 [0,6; 2,5] нг/мл. Снижение овариального резерва наблюдалось в 10 (43%) случаях. Более 1/2 пациенток с СКВ и сниженным овариальным резервом – 6 (60%) – получали цитотоксическую терапию в связи с волчаночным нефритом (см. таблицу).

Всем женщинам с верифицированным бесплодием (n=23) было проведено 33 программы ЭКО, закончившиеся переносом эмбрионов (от 1 до 3, среднее значение циклов на пациентку – 1,4). Из 33 программ было проведено 28 стимулированных циклов, 2 программы с забором ооцита в естественном цикле и 3 программы с использованием донорских ооцитов. Средний возраст пациенток в программах ЭКО составил 34 [27; 37] года.

Все пациентки при включении в программу ЭКО имели стабильно низкую активность или ремиссию СКВ на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев. Слабое обострение СКВ в течение 3 мес после проведения программы наблюдалось у 2 (9%) больных: в одном случае было выявлено обострение кожной формы заболевания и в одном случае – ухудшение лабораторных показателей – снижение компонентов комплемента С3 и С4.

У пациенток с АФЛС не было эпизодов тромбоза и тромбофлебита в течение 2 лет до начала программы ЭКО и после его проведения. Все пациентки с АФЛС во время проведения программы получали антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Стимуляция яичников проводилась в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ); при этом пациенткам с высокой и умеренной активностью заболевания (n=4) был предложен разработанный модифицированный клинический протокол овариальной стимуляции. Стимуляция яичников проводилась в протоколе с антагонистами ГнРГ и начиналась с 4–5-го дня менструального цикла. Протокол также характеризовался менее продолжительной стимуляцией яичников (стимуляция в среднем занимала 7 дней) и более ранним введением антагониста ГнРГ с целью минимизации риска гиперэстрогении. Больные СКВ с АФЛС получали терапию НМГ (эноксипарин натрия 40 мг/сут подкожно) с 1-го дня стимуляции до введения триггера овуляции (хорионический гонадотропин) с возобновлением терапии со следующего дня после трансвагинальной пункции. Двум



пациенткам ранее была проведена программа ЭКО с забором ооцитов в естественном цикле в связи с высокой активностью основного заболевания и наличием противопоказаний к овариальной стимуляции по заключению ревматолога.

Программа ЭКО с использованием ооцитов донора была проведена 3 пациенткам: в 2 случаях основанием для выбора донорского материала послужили крайне низкий овариальный резерв и невозможность получения собственных ооцитов, в 1 случае – наличие хромосомной аномалии у пациентки (Робертсоновская транслокация).

В связи с тяжелым течением СКВ и наличием противопоказаний для вынашивания беременности 2 пациенткам были проведены программы ЭКО с целью криоконсервации эмбрионов для последующей программы суррогатного материнства.

В результате проведенных программ ЭКО всего зарегистрировано 11 (33%) клинических беременностей. В 7 случаях беременность завершилась рождением живого ребенка. В 2 случаях беременность прервалась: у одной пациентки диагностирована неразвивающаяся беременность в сроке 7–8 нед, у другой пациентки с сопутствующим АФЛС произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроке 5–6 нед гестации. Две наступившие беременности прогрессируют на данный момент.

В 2 случаях роды произошли через естественные родовые пути, в 5 – выполнена операция кесарева сечения. Показаниями для оперативного родоразрешения послужили: в 1 случае – крупные размеры плода, в 1 случае – преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности, в 2 случаях – тяжелая преэклампсия и в 1 – нарушение сердечного ритма и брадикардия плода.

В ходе наблюдения наступили 2 самопроизвольные беременности, закончившиеся своевременными родами через естественные родовые пути с рождением здорового ребенка (см. рисунок).

## Обсуждение

Согласно последним данным, наличие аутоиммунного заболевания нельзя рассматривать в качестве основополагающей причины бесплодия [15]. Однако СКВ и другие

аутоиммунные заболевания могут оказывать отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции женщин, что, с одной стороны, обусловлено течением основного заболевания, которое может препятствовать наступлению и вынашиванию беременности, с другой стороны, его терапией, способной отрицательно повлиять на состояние овариального резерва [16].

При исследовании причин нарушения фертильности из наблюдаемых нами 26 больных СКВ, из которых 7 – с сопутствующим АФЛС, у 9 (39%) фактор бесплодия установить не удалось (из них 4 – с СКВ и АФЛС), и отсутствие наступления беременности было расценено как бесплодие неясного генеза.

Среди причин нарушения реализации репродуктивной функции у пациенток с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, в том числе СКВ, в литературе обсуждается значение иммунологических нарушений, наблюдаемых у этого контингента больных. Было отмечено, что наличие антинуклеарных антител (ANA), включая антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsДНК) и антицентромерные антитела, может ассоциироваться с бесплодием, снижением качества ооцитов и нарушением развития эмбриона в программах ЭКО, а также с повторными потерями беременности на ранних сроках [17].

В ряде исследований установлено, что анти-dsДНК проникают в живые клетки, индуцируя апоптоз, и могут отрицательно влиять на репродуктивные исходы [9, 18]. Так, в исследовании J. Fan и соавт. участвовали 259 женщин, среди которых: 52 женщины с положительным результатом на ANA и анти-dsДНК (ANA+/анти-dsДНК+), 86 – положительными ANA и отрицательными анти-dsДНК (ANA+/анти-dsДНК-) и 121 – отрицательными ANA и анти-dsДНК (ANA-/анти-dsДНК-), прошедшие процедуру ЭКО. В ходе исследования производилось сравнение основных характеристик и результатов ЭКО среди трех групп. Число полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества в группе ANA+/анти-dsДНК+ было ниже, чем в двух других группах. Показатели оплодотворения, имплантации и клинической беременности в группе ANA+/анти-dsДНК+ были самыми низкими, а частота ранних выкидышей была самой высокой [17]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ANA и, в частности, анти-dsДНК способны оказывать отрицательное действие как на результативность программ ЭКО, так и на течение беременности.

В исследованной нами группе среди 26 больных преимущественно с низкой активностью СКВ 7 пациенток имели позитивные анти-dsДНК в титре от 23,5 до 36,7 МЕ/мл (при референсных значениях 0,0–20,0 МЕ/мл). Из 9 пациенток с бесплодием неясного генеза 4 имели позитивные анти-dsДНК, что, вероятно, может свидетельствовать об отрицательном влиянии антител данной группы на фертильность. Следует отметить, что клиническая беременность в результате программы ЭКО наступила лишь у одной пациентки с наличием анти-dsДНК и закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 5–6 нед.

Некоторые исследователи также предполагают наличие связи между присутствием аАФЛ и бесплодием неясного генеза, а также неблагоприятными исходами программ ВРТ [19]. Хорошо известно, АФЛС и наличие аАФЛ связаны с потерей плода. В основе патогенеза АФЛС лежат тромботические эпизоды в венозном и/или артериальном сосудистом русле. При этом типичным клиническим проявлением акушерской патологии при АФЛС может быть потеря плода на фоне сосудистой патологии плаценты во II или III триместре беременности [19]. Однако аАФЛ уча-

ствуют и в других формах потери беременности, включая ранние самопроизвольные выкидыши, нарушения имплантации, плацентации и раннего эмбрионального развития [20]. В настоящее время известно, что одним из антигенов, с которым реагируют вышеуказанные антитела, является  $\beta$ 2ГП1. Считается, что связывание антител с  $\beta$ 2ГП1 отвечает за протромботические эффекты, наблюдаемые при этом синдроме, а также за разрушение молекул адгезии фосфолипидов между различными элементами трофобласта [21]. Если аАФЛ способны влиять на рост и функционирование плаценты, вполне возможно, что они также могут препятствовать имплантации и приводить к бесплодию.

А. Kaider и соавт. при исследовании распространенности аАФЛ и репродуктивной недостаточности оценивали пациентов с повторными потерями беременности, неудачами ЭКО, бесплодием неясного генеза, дисфункцией яичников и эндометриозом. Из пациентов с неудачей ЭКО 27,9% были положительными как минимум по одному аАФЛ, 14,8% имели как минимум два положительных аАФЛ [22].

Однако в исследовании Т. Mardesic и соавт. влияния различных антител на результат ЭКО не было найдено никаких связей между аАФЛ и наступлением и развитием беременности. Они пришли к выводу, что аАФЛ не влияют на частоту бесплодия [23]. Т. Eldar-Geva и соавт. также исследовали частоту беременностей и живорождений у пациенток с положительными аАФЛ в программах ЭКО. Подгруппа из 56 пациенток с не менее чем двумя неудачными циклами ЭКО была оценена на наличие ВА. Исследователи пришли к выводу, что ни наличие антител, ни уровень их позитивности не влияли на результативность программы ЭКО [24].

Американское общество репродуктивной медицины в 1999 г. выпустило практический бюллетень на основе систематического обзора [25], в котором делается вывод о том, что тестирование на аАФЛ у пациентов, проходящих программы ЭКО, не требуется и лечение серопозитивным пациенткам не показано. К такому же выводу пришли М. Hornstein и соавт. после метаанализа исследований, в которых оценивали аАФЛ и успех программ ЭКО. Не было обнаружено значимой связи между наличием аАФЛ и частотой клинической беременности или живорождений у пациенток, прошедших программу ЭКО, с отношением шансов 0,99 и 1,07 соответственно [26].

В настоящее время убедительных доказательств для рекомендации рутинного тестирования на аАФЛ при бесплодии нет. Однако определение  $\beta$ 2ГП1-зависимых антител (помимо аКЛ и ВА) может позволить в будущем выделить определенные подгруппы больных, у которых наличие аАФЛ может иметь клиническое значение.

В ходе применения программ ВРТ у больных СКВ с/без АФЛС кроме оценки эффективности различных программ необходимо учитывать их безопасность. Для пациенток данной группы стимуляция яичников несет в себе риск обострения основного заболевания и развития тромботических осложнений, определяя необходимость планирования процедур и совместного динамического наблюдения за больной с лечащим ревматологом. Применение программ ВРТ рекомендуется при отсутствии и/или низкой активности основного заболевания и его стабильности на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев, что позволяет минимизировать возможные риски.

В ряде случаев, например у пациенток с высоким риском развития осложнений на фоне овариальной стимуляции, показано проведение программы ЭКО с забором ооцита в естественном цикле. Данная методика обладает более низкой эффективностью по сравнению со стандартной про-

граммой ЭКО, однако может быть показана определенной группе пациенток.

В отдельных случаях возможно применение модифицированных протоколов, снижающих риск гиперэстрогении. В нашем исследовании данные протоколы были разработаны для двух пациенток, которым была успешно проведена программа ЭКО с криоконсервацией генетического материала. Согласно последним рекомендациям, для пациенток с наличием аАФЛ показано применение эмпирической профилактической антикоагулянтной терапии. Риск тромбозов, обусловленный гиперэстрогенией, в данном случае намного превышает риск кровотечения или других осложнений, связанных с применением НМГ [27]. В ходе данного исследования все пациентки с наличием АФЛС и аАФЛ получали профилактическую дозу эноксипарина натрия (40 мг/сут) с 1-го дня стимуляции до введения триггера овуляции и возобновление терапии со следующего дня после трансвагинальной пункции. Пациенткам, у которых наступала беременность, продолжали введение эноксипарина натрия во время беременности.

Важным вопросом для больных СКВ и/или АФЛС является криоконсервация генетического материала. Данная методика может быть рассмотрена в качестве варианта сохранения фертильности в нескольких случаях. Прежде всего сохранение генетического материала можно рекомендовать при планировании иммуносупрессивной цитотоксической терапии, например при использовании СУС. Другим показанием к криоконсервации ооцитов и/или эмбрионов может быть тяжелое течение основного заболевания и наличие противопоказаний к вынашиванию беременности. В этом случае возможна криоконсервация генетического материала с последующим применением программы суррогатного материнства [15]. В ходе исследования также были проанализированы данные пациенток с так называемым акушерским АФЛС, который проявлялся невынашиванием беременности и антенатальной гибелью плода. Пациенткам с такой патологией также может быть рекомендована криоконсервация генетического материала с последующей реализацией программы суррогатного материнства.

## Заключение

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования, а также других исследований, посвященных реализации программ ВРТ у больных СКВ и/или АФЛС, считаем, что применение программ ВРТ является эффективным и безопасным при хорошей компенсации основного заболевания, а также при условии профилактики обострений. Однако следует помнить, что у данного контингента больных возможно возникновение осложнений при наступлении и прогрессировании беременности, как со стороны матери, так и со стороны плода, что требует совместного ведения беременности акушером-гинекологом и ревматологом [28].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Geva E, Lerner-Geva L, Burke M, et al. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in a cohort of infertile women. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 51: 336–40.
2. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician.* 2007; 76: 1351–3.

3. Oktem O, Hande Y, Hale B, Bulent U. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol*. 2016; 117: 57–65.
4. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, et al. Primary Sjogren's syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population 15 based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013; 3: e003569.
5. Chiche L, Jourde N, Ulmann C, et al. Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France. *Eur Journal Intern Med*. 2012; 23 (3): 250–4.
6. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22: 33–52.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295–306.
8. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009; 92 (6): 1803–10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.033
9. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology*. 2008; 47 (Suppl. 3): iii38–41.
10. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (3): 76–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
11. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13 (8): 85–93. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.102
12. Somers EC, Marder W. Infertility-Prevention and Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.12.007
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
14. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol*. 2007; 31: 223–6.
15. Brunner HI, Silva CA, Reiff A, et al. Randomized Double-Blinded Dose Escalation Trial of Triptorelin for Ovary Protection in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (5): 1377–85. DOI: 10.1002/art.39024
16. Dias JJ, de Oliveira RM, Abrao MS. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93 (3): 262–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.03.005
17. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 64 (6): 384–92. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00863.x
18. Fan J, Zhong Y, Chen C. Impacts of Anti-dsDNA Antibody on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 8596181. DOI: 10.1155/2017/8596181
19. Carp HJ, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32: 159–61.
20. Di Somone N, Meroni PL, de Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein-I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 140–50. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P
21. Lyden T, Vogt E, Ng AK, et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol*. 1992; 22: 1–14. DOI: 10.1016/0165-0378(92)90002-1
22. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 1999; 42 (6): 335–46. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00110.x
23. Mardesic T, Ulcova-Gallova Z, Hutteleva R, et al. The influence of different types of antibodies on in vitro fertilization results. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 43: 1–5. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2000.430101.x
24. Eldar-Geva T, Wood C, Lolatgis N, et al. Cumulative pregnancy and livebirth rates in women with antiphospholipid antibodies under going assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1461–6. DOI: 10.1093/humrep/14.6.1461
25. American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. Birmingham, AL, USA, 1999; p. 1–3.
26. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73: 330–333. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00498-7
27. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (4): 529–6. DOI: 10.1002/art.41191
28. Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thromboembolic events. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12: 354–8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Состояние минеральной плотности кости при пролапсе органов малого таза

И.И. Мусин<sup>✉</sup>, Т.Б. Минасов, Р.А. Нафтулович, Е.М. Попова, К.Н. Мингареева, Э.А. Берг, А.Р. Молоканова, П.А. Берг

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

## Аннотация

Обоснование. Правдоподобные прогнозы будущей смертности и инвалидности являются полезным подспорьем для принятия решений о приоритетах медицинских исследований. Последние достижения медицины привели к тому, что в некоторых странах, например в Японии, самая высокая продолжительность жизни в мире. Остеопоротические переломы вносят значительный вклад в развитие заболеваемости и смертности среди стареющего населения. Несмотря на активное исследование механизмов развития пролапса органов малого таза и нарушений минеральной плотности кости в отдельности, общий фон данных заболеваний ранее мало изучен.

Цель. Исследовать плотность костной ткани по данным денситометрии у женщин в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы. Для выполнения данного исследования сформировано 2 группы женщин. В 1-ю (основную) группу включены 76 женщин, поступивших на плановое оперативное лечение пролапса гениталий, во 2-ю группу (контрольную) – 68 женщин без клинических проявлений десценции тазового дна, которые проходили медицинский осмотр у гинеколога амбулаторно.

Результаты. Анализ экстрагенитальных заболеваний у женщин, вошедших в исследование, показал большую распространенность в основной группе гипертонической болезни – ГБ ( $p=0,028$ ), остеохондроза ( $p=0,001$ ), сколиоза ( $p=0,028$ ), геморроя ( $p=0,013$ ). Также женщины данной группы чаще отмечали растяжки на коже ( $p=0,002$ ) и чаще оперированы по поводу других заболеваний ( $p=0,043$ ), что указывает на ассоциированность пролапса гениталий с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и ГБ. Выставленный диагноз «тяжелый остеопороз» (по 1 и более показателям денситометрии, где значение T-критерия менее -2,5) имел прямую корреляционную взаимосвязь с длительностью менопаузы. Для детального анализа факторов, влияющих на тяжелый остеопороз у женщин в пери- и постменопаузе, проведен анализ логистической регрессии и проведен ROC-анализ. В качестве независимой переменной выступило наличие тяжелого остеопороза, а зависимыми переменными выбраны: стадия по POP-Q, наличие ГБ, наличие сахарного диабета в анамнезе.

Заключение. В данном исследовании подтверждаются наличие коморбидности снижения плотности костной ткани по данным денситометрии и наличие ГБ ( $p=0,028$ ) и пролапса гениталий. По данным ROC-анализа, увеличение стадии пролапса гениталий по классификации POP-Q увеличивает риск развития тяжелого остеопороза.

**Ключевые слова:** генитальный пролапс, оперативное лечение пролапса, остеопороз, минеральная плотность костей

**Для цитирования:** Мусин И.И., Минасов Т.Б., Нафтулович Р.А., Попова Е.М., Мингареева К.Н., Берг Э.А., Молоканова А.Р., Берг П.А. Состояние минеральной плотности кости при пролапсе органов малого таза. Гинекология. 2021; 23 (2): 173–176. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200747

ORIGINAL ARTICLE

## The state of bone mineral density in the prolapse of the pelvic organs

Ilnur I. Musin<sup>✉</sup>, Timur B. Minasov, Raisa A. Naftulovich, Elena M. Popova, Karina N. Mingareeva, Edvard A. Berg, Anzhella R. Molokanova, Polina A. Berg

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

**Background.** Plausible predictions of future mortality and disability are useful aids in making decisions about priorities for medical research. Recent advances in medicine have led to the fact that some countries, such as Japan, have the highest life expectancy in the world. Osteoporotic fractures make a significant contribution to the development of morbidity and mortality in the aging population. Despite an active study of the mechanisms of the development of pelvic organ prolapse and disorders of bone mineral density separately, the general background of these diseases has previously been little studied.

**Aim.** To study bone density according to densitometry data in peri- and postmenopausal women.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Мусин Ильнур Ирекович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5520-5845

Минасов Тимур Булатович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: m004@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1916-3830

Нафтулович Раиса Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0003-2893-4844

Попова Елена Михайловна – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru

Мингареева Карина Ниловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9125-2614

<sup>✉</sup>Ilnur I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5520-5845

Timur B. Minasov – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: m004@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1916-3830

Raisa A. Naftulovich – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0003-2893-4844

Elena M. Popova – Assistant, Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru

Karina N. Mingareeva – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0001-9125-2614

**Materials and methods.** To carry out this study, 2 groups of women were formed. The first (experimental) group included 76 women admitted for routine surgical treatment of genital prolapse, the second group (control) – 68 women without clinical manifestations of pelvic floor descent, who underwent a medical examination by a gynecologist on an outpatient basis.

**Results.** Analysis of extragenital diseases in women included in the study showed a high prevalence in the experimental group of hypertension ( $p=0.028$ ), osteochondrosis ( $p=0.001$ ), scoliosis ( $p=0.028$ ), hemorrhoids ( $p=0.013$ ). Also, women in this group more often noted stretch marks on the skin ( $p=0.002$ ) and were more often operated on for other diseases ( $p=0.043$ ), which indicates the association of genital prolapse with undifferentiated connective tissue dysplasia and hypertension. The diagnosed “severe osteoporosis” (according to 1 or more densitometry indicators, where the T-score is less than -2.5) had a direct correlation with the duration of menopause. For a detailed analysis of the factors influencing severe osteoporosis in peri- and postmenopausal women, logistic regression analysis and ROC analysis were performed. The independent variable was the presence of severe osteoporosis, and the dependent variables were: stage according to POP-Q, the presence of hypertension, the presence of diabetes mellitus in history.

**Conclusion.** This study confirms the presence of a comorbidity decrease in bone density according to densitometry and the presence of hypertension ( $p=0.028$ ) and genital prolapse. According to the ROC analysis, an increase in the stage of genital prolapse according to the POP-Q classification increases the risk of developing severe osteoporosis.

**Keywords:** pelvic organ prolapse, osteoporosis, bone mineral density

**For citation:** Musin II, Minasov TB, Naftulovich RA, Popova EM, Mingareeva KN, Berg EA, Molokanova AR, Berg PA. The state of bone mineral density in the prolapse of the pelvic organs. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 173–176. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200747

## Актуальность

Правдоподобные прогнозы будущей смертности и инвалидности являются полезным подспорьем для принятия решений о приоритетах медицинских исследований. Последние достижения медицины привели к тому, что в некоторых странах, например в Японии, самая высокая продолжительность жизни в мире. За последние 50 лет доля пожилого населения увеличилась в 4 раза – с 5,7% в 1960 г. до 23,1% в 2010 г. [1]. По сравнению с Францией, где процент пожилого населения вырос всего в 2 раза за последние 100 лет, японское общество стареет беспрецедентными темпами. Кроме того, процент очень пожилых людей (в возрасте 75 лет и старше), в том числе более слабых людей, в 2008 г. превысил 10% населения страны [1, 2]. После 2020 г. доля пожилых людей, как ожидается, будет еще больше увеличиваться до 40,5%; пик ожидается в 2055 г. [2]. Согласно Федеральной службе государственной статистики за 2018 г., в Российской Федерации число женщин в возрасте 60–69 лет составило 59,9%, а мужчин – 40,1%. В группе 80 лет и более соотношение полов составило: женщин – 74,8%, мужчин – 25,2% [3]. Остеопоротические переломы вносят значительный вклад в развитие заболеваемости и смертности среди стареющего населения [4–6]. Важность коллагена в сохранении прочности скелета подчеркивается увеличением переломов при состояниях коллагенового расстройств, например, при болезни Марфана и синдроме Элерса–Данлоса [7, 8]. L. Pal и соавт. демонстрируют связь между умеренным и тяжелым тазовым пролапсом и низкой минеральной плотностью костной ткани [9]. I. Meuer и соавт. охарактеризовали связь между грудным (T) и поясничным (L) искривлением позвоночника и симптомами тазового пролапса. Хотя частота переломов значительно выше среди женщин с остеопоротическим синдромом, большинство переломов произошло у женщин с неостеопоротическими значениями плотности костной ткани [4, 10]. Цена за лечение остеопоротических переломов в развитых странах приблизительно одинакова, но существенно отличается от стоимости лечения в России. Так, стоимость 1 года лечения перелома бедра с включением госпитального

периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских дол. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (г. Ярославль, Россия) составила 1 166 765 руб. в год [5, 11, 12]. Несмотря на активное исследование механизмов развития пролапса органов малого таза и нарушений минеральной плотности кости (МПК) в отдельности, общий фон данных заболеваний ранее мало изучен.

**Цель исследования** – изучение плотности костной ткани по данным денситометрии у женщин в пери- и постменопаузе.

## Материалы и методы

Для выполнения данного исследования сформировано 2 группы женщин. В 1-ю (основную) группу включены 76 женщин, поступивших на плановое оперативное лечение пролапса гениталий, во 2-ю группу (контрольную) – 68 женщин без клинических проявлений десценции тазового дна, которые прошли медицинский осмотр у гинеколога амбулаторно. Все женщины обследованы, получили лечение в соответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий». Дополнительно всем пациенткам обеих групп сравнения проведено измерение плотности костной ткани путем проведения денситометрии с определением T-критерия бедренной кости, позвоночника. Обе клинические группы сопоставимы между собой по критериям: рост, масса тела, индекс массы тела ( $p>0,1$ ), а также сопутствующей патологии. Женщины с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации исключены из исследования.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 от компании StatSoft и SPSS17 Statistics 17.0. Для описания центральной тенденции данных предпочтение отдано медиане (Me), ко-

**Берг Эдвард Александрович** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: nucleardeer@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2028-7796

**Молоканова Анжелла Радиковна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: angella1210@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1115-6775

**Берг Полина Андреевна** – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: nucleardeer@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6725-2603

**Edvard A. Berg** – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: nucleardeer@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2028-7796

**Anzhella R. Molokanova** – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: angella1210@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1115-6775

**Polina A. Berg** – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: nucleardeer@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6725-2603

**Таблица 1. Данные антропометрии, особенностей репродуктивной функции у женщин с пролапсом и в группе контроля**  
**Table 1. Anthropometric data and reproductive function features in women with prolapse and in the control group**

	Основная группа (женщины с пролапсом; n=76)	Контрольная группа (n=68)	p
Возраст, лет	62,0 [56,0; 79,0]	64,0 [59,0; 87,0]	0,87
Рост, см	161,0 [157,0; 165,0]	163,0 [158,0; 167,0]	0,23
Масса тела, кг	75,0 [64,0; 83,0]	73,0 [67,0; 86,0]	0,66
Возраст менархе, лет	14,0 [12,0; 14,0]	14,0 [13,0; 15,0]	0,37
Дисменорея в анамнезе, n (%)	51 (67,1)	27 (39,7)	0,05*
Количество беременностей	5,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,008*
Количество родов	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,002*
Возраст первых родов, лет	23,0 [21,0; 26,0]	24,0 [21,0; 25,0]	0,38
Возраст последних родов, лет	28,0 [25,0; 32,0]	23,0 [21,0; 29,0]	0,003*
Длительность лактации за все время, годы	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,87
Длительность менопаузы, годы	11,0 [14,0; 17,0]	13,0 [8,0; 25,0]	0,06

\* $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Данные денситометрии в основной группе с пролапсом гениталий и в контрольной группе**  
**Table 2. Densitometry data in the main group with uterine prolapse and in the control group**

	Основная группа (с пролапсом; n=76)	Контрольная группа (n=68)	p
T-критерий правого бедра	-0,6 [-1,4; 0,8]	-0,6 [-1,3; 0,3]	>0,1
T-критерий левого бедра	-0,6 [-1,3; 0,2]	-0,6 [-1,2; 0,3]	>0,1
T-критерий позвоночника	-1,4 [-2,2; -0,3]	-0,8 [-1,1; -0,3]	0,001
Остеопения (T-критерий <-1), n (%)	38 (50,0)	26 (38,2)	0,04
Тяжелый остеопороз (T-критерий <-2,5), n (%)	16 (21,0)	8 (11,8)	0,006

торая позволяет исключить статистические ошибки, связанные с отсутствием нормального (Гауссова) распределения в выборке. А для выражения меры вариабельности по той же причине использовались квартили (25 и 75). С целью выявления наиболее значимых факторов в развитии тяжелого остеопороза применен метод бинарной логистической регрессии.

## Результаты

Возраст пациенток данного исследования варьировался в диапазоне от 45 до 86 лет и не имел различий между группами ( $p=0,8$ ). Росто-весовые показатели у женщин обеих групп сравнения также не имели статистически достоверных различий ( $p>0,1$ ). Анализ показателей особенностей менструального цикла у женщин основной группы выявил достоверно большую часть пациенток с дисменореей по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ). У женщин основной группы с пролапсом гениталий зарегистрировано большее количество беременностей и родов на 1 пациентку ( $p<0,001$ ) при суммарной длительности лактации, не отличающейся между группами сравнения ( $p=0,87$ ). Также стоит отметить, что у женщин с пролапсом возраст последних родов достоверно меньше, чем у пациенток группы контроля ( $p=0,003$ ). Данные антропометрии, особенностей менструальной функции и репродуктивного периода отображены в табл. 1.

Анализ экстрагенитальных заболеваний у женщин, вошедших в исследование, показал большую распространенность в основной группе гипертонической болезни – ГБ ( $p=0,028$ ), остеохондроза ( $p=0,001$ ), сколиоза ( $p=0,028$ ), геморроя ( $p=0,013$ ). Также женщины данной группы чаще отмечали растяжки на коже ( $p=0,002$ ) и чаще оперированы по поводу других заболеваний ( $p=0,043$ ), что указывает на ассоциированность пролапса гениталий с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и ГБ.

В основной группе длительность заболевания пролапсом гениталий составила 5,0 года [3,0; 10,0], а оценка

стадии по международной классификации пролапса по POP-Q имела следующее распределение: POP-Q II – 25,0% (19 случаев), POP-Q III – 47,4% (36 случаев), POP-Q IV – 27,6% (21 случай).

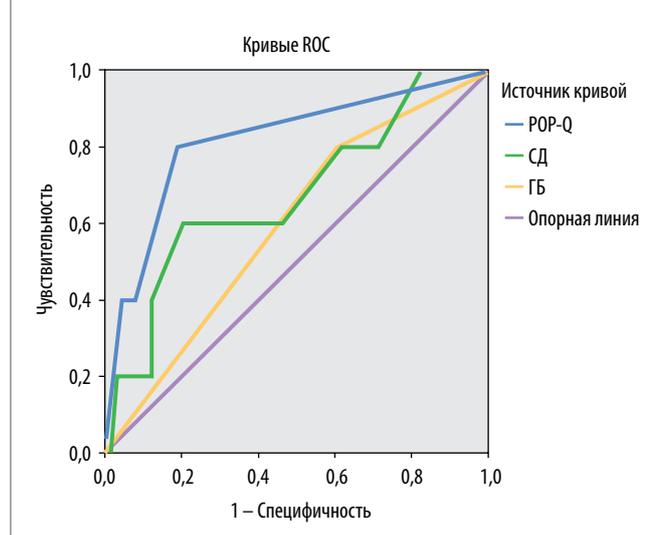
Анализ результатов денситометрии у пациенток, вошедших в исследование, выявил наличие статистически достоверных различий в результатах 1 и 2-й группы сравнения. У женщин основной группы зарегистрированы более низкие значения T-критерия позвоночника, чем у женщин контрольной группы ( $p=0,001$ ), и достоверно чаще выявлены остеопения ( $p<0,001$ ) и тяжелый остеопороз ( $p<0,001$ ), что говорит о более частой встречаемости этих заболеваний у женщин с пролапсом гениталий. Данные денситометрии у женщин 2 групп сравнения продемонстрированы в табл. 2.

Выставленный диагноз «тяжелый остеопороз» (по 1 и более показателям денситометрии, где значение T-критерия менее -2,5) имел прямую корреляционную взаимосвязь с длительностью менопаузы ( $r_s=0,256$ ,  $p=0,025$ ), длительностью заболевания пролапсом гениталий ( $r_s=0,235$ ,  $p=0,04$ ), степенью пролапса по международной классификации POP-Q ( $r_s=0,352$ ,  $p=0,002$ ) и наличием переломов у близких родственников в возрасте 60 лет и более ( $r_s=0,350$ ,  $p=0,01$ ). Длительность пролапса тазового дна также имела прямую взаимосвязь со степенью пролапса по POP-Q ( $r_s=0,305$ ,  $p=0,007$ ), а нормальные значения T-критерия бедра, позвоночника (значения, превышающие -1), определяемые с помощью денситометрии, имели прямую корреляционную взаимосвязь с массой тела пациенток ( $r_s=0,234$ ,  $p=0,042$ ).

Для детального анализа факторов, влияющих на тяжелый остеопороз у женщин в пери- и постменопаузе, проведены анализ логистической регрессии и ROC-анализ. В качестве независимой переменной выступило наличие тяжелого остеопороза, а зависимыми переменными выбраны: стадия по POP-Q, наличие ГБ, наличие сахарного диабета (СД) в анамнезе. В данном исследовании выявлено, что увеличенные стадии пролапса гениталий по международной клас-

### ROC-кривая в прогнозировании развития тяжелого остеопороза в зависимости от наличия гипертонической болезни, степени пролапса по POP-Q, СД.

ROC-curve in predicting the development of severe osteoporosis depending on the presence of hypertension, the degree of prolapse according to POP-Q, diabetes mellitus.



сификации POP-Q увеличивает риск развития тяжелого остеопороза, при этом площадь под ROC-кривой составила  $0,817 \pm 0,11$ ,  $p=0,019$ , 95%, 95% доверительный интервал  $0,602-1,0$  (см. рисунок).

### Обсуждение

Рассматривая старение населения как негативное социальное явление, имеющее среди значимых проблем сердечно-сосудистую патологию и онкологию, мы понимаем, что у женщин пожилого возраста остро стоит вопрос коррекции пролапса органов малого таза, целью которого является не только восстановление анатомии органов малого таза, но и улучшение качества жизни. Но при этом, к сожалению, мы не обращаем внимания на возможные нарушения МПК. Согласно литературным данным, нарушения МПК наблюдаются со стороны позвонков, однако риск переломов шейки бедра достигает 15%, что приближает к уровню общей заболеваемости раком молочной железы, яичников и эндометрия [12]. Последствия переломов шейки бедра катастрофические: 20% больных погибают в течение 6 мес, при этом в стационаре смертность составляет 3%. У 1/2 выживших после перелома шейки бедра снижается качество жизни, а 1/3 пациентов нуждаются в длительном уходе и теряют способность к самообслуживанию. Пролапс органов малого таза в комплексе с недержанием мочи значительно снижает эффективность реабилитации после переломов. Таким образом, в алгоритм обследования пациентов с пролапсом органов малого таза необходимо включить обсуждаемый

метод диагностики, который позволит не только вовремя выявить МПК, но и определить предрасположенность к данной патологии.

### Заключение

В исследовании подтверждается наличие коморбидности снижения плотности костной ткани по данным денситометрии и наличия ГБ ( $p=0,028$ ) и пролапса гениталий. По результатам ROC-анализа, увеличение стадии пролапса гениталий по классификации POP-Q увеличивает риск развития тяжелого остеопороза ( $AUC=0,817 \pm 0,11$ ,  $p=0,019$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

- Kalache A. The world is ageing: a pact of social solidarity is an imperative. *Cien Saude Colet.* 2008; 13 (4): 1107–11.
- Arai H, Ouchi Y, Yokode M, et al. Members of Subcommittee for Aging. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int.* 2012; 12 (1): 16–22.
- Любова Г.И., Майко Т.А., Мельникова С.Ю., и др. Женщины и мужчины России. 2018: Стат. сб. М., 2018 [Lyubova GI, Maiko TA, Melnikova SYu, et al. Women and men of Russia. 2018: Statistical compilation. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Meyer I, McArthur TA, Tang Y, et al. Pelvic Floor Symptoms and Spinal Curvature in Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016; 22 (4): 219–23.
- Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. Osteoporosis risk in premenopausal women. *Pharmacotherapy.* 2009; 29 (3): 305–17. DOI: 10.1592/phco.29.3.305
- Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General (2004). Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/content.html>. Accessed: 08.04.2005.
- Popovic JR, Kozak LJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1998. *Vital Health Stat.* 2000; 13: 1–194.
- Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, et al. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 646–51.
- Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, et al. Association of pelvic organ prolapse and fractures in postmenopausal women: analysis of baseline data from the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin trial. *Menopause.* 2008; 15 (1): 59–66. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181151444
- Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007; 177 (6): 575–80. DOI: 10.1503/cmaj.070234
- Kanis J, Borgstrom F, Zethraeus N, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone.* 2005; 36: 22–32.
- Мкртумян А.М., Бычков А.Ю. Остеопороз недостаточно диагностируется, недостаточно лечится. Эффективная фармакотерапия. *Эффективная фармакотерапия.* 2012; 52: 4–17 [Mkrumyan AM, Bychkov AU. Osteoporoz nedostatochno diagnostiruetsia, nedostatochno lechitsia. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2012; 52: 4–17 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе

И.Н. Кононова<sup>✉1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Е.Н. Карева<sup>1,2</sup>, О.Е. Семиошина<sup>1,3</sup>, Н.А. Шмакова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>«Мединцентр» – филиал ФГУП «Главное производственно-коммерческое управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Медицинский центр «Ангио Лайн», Екатеринбург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Биологический патоморфоз лидирующих возбудителей вагинальной микробиотической системы с возникновением вульвовагинитов при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN) является фундаментальной предпосылкой для оптимизации комплексного лечения данного заболевания.

**Цель.** Оптимизация лечения вульвовагинитов на основе изучения патоморфоза их возбудителей у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I степени.

**Материалы и методы.** Проведено двухэтапное обследование 211 пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I с 2013 по 2020 г. Для изучения патоморфоза заболевания пациентки разделены на 2 группы: 1-я обследована в 2013–2016 гг., 2-я – в 2017–2020 гг. Изучение микробиоценоза проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием реагентов Фемофлор-16. На II этапе проведено исследование клинической эффективности лечения вульвовагинита комплексным препаратом нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в сравнении с комплексным препаратом, содержащим метронидазол 500 мг и миконазол.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I за 8 последних лет прослеживается патоморфоз лидирующих возбудителей. В частности, на смену доминирования еще недавно анаэробного дисбиоза с наибольшей бактериальной репликацией *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Clostridium*, *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium* приходит смешанный характер микрофлоры, проявляющийся вульвагинитами с доминированием *Atopobium vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* и присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae* spp. и *Escherichia coli*. Применение комплексного препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) продемонстрировало более высокую (в 4 раза) клиническую эффективность, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз в сравнении с комплексным препаратом, содержащим метронидазол при лечении вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

**Выводы.** 1. Структура цервикагинальной микробиоты при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях I степени характеризуется дисбиотическими нарушениями в 68,3% случаев. В течение последних 8 лет наблюдался патоморфоз микробиотического статуса с доминирующего анаэробного (в 74,2% случаев,  $\chi^2=9,39$  при  $p=0,001$ ) на доминирующий смешанный (в 60,8% случаев,  $\chi^2=8,54$  при  $p=0,001$ ) с присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae* spp. и *E. coli* у 60,8% пациенток ( $\chi^2=9,59$  при  $p=0,001$ ), что свидетельствовало о смене доминирующих возбудителей вульвовагинитов при CIN I. 2. Сравнительный анализ клинической эффективности комплексных препаратов продемонстрировал повышение клинической эффективности при использовании препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в 4 раза, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз по сравнению со стандартной терапией с применением комплексного препарата с метронидазолом, что позволяет рекомендовать включение препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в терапию вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

**Ключевые слова:** вульвовагиниты, вирус папилломы человека, патоморфоз, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, нифурател, метронидазол

**Для цитирования:** Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Семиошина О.Е., Шмакова Н.А. Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе. Гинекология. 2021; 23 (2): 177–183. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200844

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Кононова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, доц., каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

**Карева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

**Семиошина Ольга Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», «Мединцентр» – филиал ФГУП «ГлавУпДК при МИД России». E-mail: semiolya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2938-3212

**Шмакова Надежда Александровна** – врач акушер-гинеколог первой категории, МЦ «Ангио Лайн». E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

**✉ Irina N. Kononova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

**Yuliya E. Dobrokhotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

**Elena N. Kareva** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

**Olga E. Semioshina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Medincentre branch of the GlavUpDK under the MFA of Russia. E-mail: semiolya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2938-3212

**Nadezhda A. Shmakova** – obstetrician-gynecologist, Medical Center “Angio Line”. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

# Vulvovaginitis and their correction in patients with cervical HPV-associated diseases in the light of the doctrine of pathomorphosis

Irina N. Kononova<sup>✉1</sup>, Yuliya E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Elena N. Kareva<sup>1,2</sup>, Olga E. Semioshina<sup>1,3</sup>, Nadezhda A. Shmakova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medicentre branch of the GlavUpDK under the MFA of Russia, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Medical Center "Angio Line", Yekaterinburg, Russia

## Abstract

**Background.** Biological pathomorphosis of the leading pathogens of the vaginal microecological system with the occurrence of vulvovaginitis in human papillomavirus (HPV)-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a fundamental prerequisite for optimizing the complex treatment of this disease.

**Aim.** Optimization of treatment of vulvovaginitis based on the study of the pathomorphosis of their pathogens in patients with HPV-associated CIN.

**Materials and methods.** A two-stage examination of 211 patients with HPV-associated CIN I was carried out from 2013 to 2020. To study the pathomorphosis of the disease, the patients were divided into 2 groups, the 1st group was examined in 2013–2016, the 2nd – in 2017–2020. The study of microbiocenosis was carried out by RT-PCR using Femoflor-16 reagents. At the second stage, a study of the clinical efficacy of treatment of vulvovaginitis with the complex drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU (Macmiror Complex) in comparison with metronidazole 500 mg.

**Results and discussion.** It was revealed that patients with HPV-associated CIN I over the last 8 years have a pathomorphosis of pathogens. In particular, the change in the dominance of anaerobic dysbiosis with the highest bacterial replication of *Gardnerella vaginalis* in association with *Clostridium*, *Megasphaera* spp. and *Fusobacterium* on the mixed nature of microflora, manifested in the form of vulvovaginitis with the dominance of *Atopobium vaginae* in association with *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* and the addition of the intestinal group *Enterobacteriaceae* spp. and *Escherichia coli*. The use of the complex drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU (Macmiror Complex) demonstrated a higher (4 times) clinical efficacy, a 12-fold decrease in the recurrence of the inflammatory process compared with metronidazole in the treatment of vulvovaginitis in patients with CIN I.

**Conclusions.** 1. The structure of the cervico-vaginal microbiota in HPV-associated CIN I degree is characterized by dysbiotic disorders in 68.3% of cases. During the last 8 years, there was a pathomorphosis of the microecological status from the dominant anaerobic (in 74.2% of cases,  $\chi^2=9.39$  at  $p=0.001$ ) to the dominant mixed (in 60.8% of cases,  $\chi^2=8.54$  at  $p=0.001$ ) with the addition of the intestinal group *Enterobacteriaceae* spp. and *E. coli* in 60.8% of patients ( $\chi^2=9.59$  at  $p=0.001$ ), which indicated a change in the dominant causative agents of vulvovaginitis in CIN I. 2. Comparative analysis of the clinical efficacy of complex drugs has demonstrated an increase in clinical efficacy when using the drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU by 4 times, a decrease in the recurrence of the inflammatory process by 12 times, compared with standard therapy with metronidazole, which allows us to recommend inclusion of the drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU in the therapy of vulvovaginitis in patients with CIN I.

**Keywords:** vulvovaginitis, human papillomavirus, pathomorphosis, cervical intraepithelial neoplasia, nifuratel, metronidazole

**For citation:** Kononova IN, Dobrokhotova YuE, Kareva EN, Semioshina OE, Shmakova NA. Vulvovaginitis and their correction in patients with cervical HPV-associated diseases in the light of the doctrine of pathomorphosis. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 177–183. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200844

## Актуальность

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных в мире, составляя в среднем 55,2–70,3% среди пациенток репродуктивного возраста [1], способствуя в ряде случаев возникновению цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) [2]. В структуре гинекологических болезней цервикальные ВПЧ-ассоциированные заболевания составляют в среднем 18,2–25,3%, занимая 2-е место среди патологии шейки матки [3, 4]. Реальность возникновения на этом фоне рака шейки матки, рост заболеваемости которым за последние 15 лет возрос на 1/3, с поражением в основном женщин молодого репродуктивного возраста, на фоне демографических проблем актуализировали более глубокое изучение предикторов ВПЧ-ассоциированной неоплазии [5, 6].

В настоящее время считается общепризнанным, что микроокружение неопластического процесса, состояние микробиоты создает условия для активации ВПЧ с возникновением опухолевых и предопухолевых заболеваний цервикального эпителия [7, 8]. Многочисленными метаанализами как в России, так и за рубежом установлена корреляция анаэробных ассоциантов вагинального микроэкологического статуса с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [9, 10]. Наибольшая величина бактериальной репликации выявлялась у *Gardnerella vaginalis* [11, 12]. Именно данный представитель анаэробной флоры долгое время считался неординарным причинно-следственным феноменом патогенного потенциала бактериального вагиноза при ВПЧ-ассоциированных

CIN [11]. При этом смешанные вульвовагиниты возникали у пациенток с изучаемой патологией лишь в 25,6–32,7% с доминированием в большинстве случаев *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. [13]. Однако в последние годы условия для существования и размножения вагинальной микробиоты у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями претерпели существенные изменения [14]. В основном это связано с двумя причинами – биологической (эволюция резистентности) и социальной (злоупотребление антибиотиками и селекция резистентной флоры) [15].

Изменившиеся условия способствовали патоморфозу вульвовагинитов с изменением лидирующих возбудителей [16]. Учение о патоморфозе заболеваний впервые опубликовано Я.Л. Рапопортом в 1962 г., с дальнейшей модификацией данного научного труда рядом отечественных исследователей [17, 18]. Биологический патоморфоз лидирующих возбудителей вагинальной микроэкологической системы с возникновением вульвовагинитов при ВПЧ-ассоциированных CIN является фундаментальной предпосылкой для оптимизации комплексного лечения данного заболевания и последующей профилактики опухолевой трансформации цервикального эпителия [19, 20]. Проблема оптимизации лечебных технологий ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки путем терапии и последующей превенции микроокружения цервикальной неоплазии актуализировала необходимость поиска иного препарата в эпоху глобальной резистентности возбудителей к традиционной терапии комплексным препаратом с метронидазолом [21].

В настоящем исследовании предпочтением в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии при цервикальных ВПЧ-ассоциированных заболеваниях явился комплексный препарат, в состав которого входит нифурател (CAS 4936-47-4) 500 мг и нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс), с доказанной клинической эффективностью, широким спектром антимикробной активности, релевантными терапевтическими схемами, локальным воздействием при вагинальном инфекционном процессе, вызванном бактериями, грибами или простейшими [22].

**Цель исследования** – оптимизация лечения вульвовагинитов на основе изучения патоморфоза их возбудителей у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I.

## Материалы и методы

Проведено двухэтапное проспективное аналитическое обсервационное обследование сплошным методом 211 пациенток с гистологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными CIN I в ООО «Ангио Лайн» (Екатеринбург) с 2013 по 2020 г. Всем пациенткам выполнен необходимый диагностический стандарт: осмотр в зеркалах и бимануально, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ВПЧ, расширенная кольпоскопия, гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Материал для исследования микробиоценоза влагалища собирали с заднебоковой стенки влагалища, для выявления ВПЧ – из цервикального канала. Соскоб помещали в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора. Хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Исследование осуществляли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и использованием реагентов Фемолор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология») в детектирующем амплификаторе ДТ-96 согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология»). Оценку микробиоценоза влагалища выполняли согласно технологии по применению теста Фемофлор: нормоценоз – вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, а количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. менее  $10^4$  ГЭ/мл – абсолютный нормоценоз (АН), при содержании *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. более  $10^4$  ГЭ/мл – условный нормоценоз (УН). Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры составляла 20–80% всей микрофлоры, расценивали как умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз, а при снижении ее содержания ниже 20% в – как выраженный дисбиоз. При этих состояниях доля условно-патогенной микрофлоры (факультативных или облигатных анаэробов) составляла 20% и более [23]. Выявление ВПЧ проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов и оборудования ООО «НПО ДНК-Технология». Исследование цервикагоагинальной микробиоты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам и бактериофагам проводилось бактериологическим методом в лаборатории ООО «Ангио Лайн».

Критерии включения в основные группы: гистологически подтвержденный диагноз ВПЧ-ассоциированной CIN I, возраст от 18 до 45 лет, информированное согласие.

Критерии исключения из основных групп: возраст женщин менее 18 и более 45 лет, беременность, лактация, наличие тяжелой экстрагенитальной и гинекологической патологии, отказ от информированного согласия.

Ретроспективно для проведения сравнительной характеристики и патоморфоза состава вагинальной микробиоты при CIN I в различные временные промежутки все пациентки разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 105 пациенток, обследование и лечение которых проводилось в 2013–2016 гг., 2-ю составили 106 пациенток с CIN I, выявленной, обследованной и пролеченной в 2017–2020 гг. Группу контроля (3-ю) составили 30 пациенток с визуально неизменной шейкой матки, обследованной в 2020 г.

После обследования пациентки 2-й группы с наличием вульвовагинита ( $n=60$ ) разделены на 2 подгруппы. В 2А подгруппе ( $n=30$ ) назначена коррекция микробиоценоза влагалища комплексным препаратом нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки 8 дней. Во 2Б подгруппе ( $n=30$ ) для коррекции вульвовагинита назначалась терапия комплексным препаратом с метронидазолом 500 мг + миконазол 100 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 7 дней согласно стандартам терапии [24, 25]. Критериями эффективности были показатели микробиоценоза влагалища по данным ПЦР-РВ, бактериологического исследования, сопоставимые с данными группы контроля.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки – 25 и 75-й квартили, так как исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения. Достоверность различий проверяли с помощью двустороннего критерия Фишера (при сравнении данных по частоте выявления) и критерия Манна-Уитни (для сравнения средних значений) при уровне значимости ( $\alpha$ ) 0,05, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Учитывали корреляционные отношения признаков, соответствующие только средней ( $0,7 \geq r \geq 0,5$ ) и высокой ( $r \geq 0,7$ ) степеням связи при уровне достоверности  $p \leq 0,05$ –0,00.

## Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациентки основных групп были сопоставимы по возрасту, паритету. Средний возраст всех обследованных женщин составил  $27 \pm 3,2$  года.

При молекулярно-биологическом анализе в группе контроля в абсолютном большинстве состоянии вагинальной микробиоты, по данным ПЦР-РВ, соответствовало критериям нормоценоза. УН, выявленный у 10 женщин, обусловлен присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл. Дисбиоз (умеренный) по данным ПЦР-РВ определен у 2 женщин, представлен *Mycoplasma hominis* в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл.

При анализе структуры микробиоценоза влагалища у пациенток основных групп нормоценоз выявили лишь у каждой 4-й женщины, что может свидетельствовать о значимости нарушений микробиоценоза влагалища в возникновении диспластических поражений шейки матки на начальном этапе и совпадает с результатами ряда исследователей [26]. Структура цервикагоагинальной микробиоты характеризовалась дисбиотическими нарушениями у значительного большинства пациенток, 144 (68,3%), показатели значимо отличались от аналогичных данных группы контроля ( $\chi^2=5,47$  при  $p=0,003$ ), но с незначительными различиями между 1 и 2-й группами ( $\chi^2=1,35$  при  $p=0,822$ ), что свидетельствовало

**Таблица 1. Количественный состав (lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища у женщин с ВПЧ-ассоциированными CIN I**  
**Table 1. Quantitative composition (lg GE/ml) of vaginal microbiocenosis in women with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I**

Показатель	Количество микроорганизмов		Достоверность различий <i>p</i>
	медиана (25–75-й процентиль), ГЭ		
	1-я группа	2-я группа	
	n=70	n=74	
Общая бактериальная масса	8,0 (7,2–8,4)	8,1 (7,4–8,2)	0,969
<i>Нормофлора</i>			
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,4 (4,8–6,8)	5,8 (5,1–6,1)	0,756
<i>Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы</i>			
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	3,1 (2,6–3,4)	6,1 (2,6–3,3)	0,001
<i>Streptococcus</i> spp.	2,9 (1,6–3,6)	2,6 (1,9–3,7)	0,894
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,2 (1,9–3,5)	3,0 (2,3–3,6)	0,867
<i>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</i>			
<i>G. vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas</i> spp.	7,1 (3,5–6,1)	7,8 (3,2–6,0)	0,002
<i>Eubacterium</i> spp.	4,7 (3,6–5,7)	4,0 (3,2–5,7)	0,08
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i>	5,1 (3,1–5,3)	2,0 (1,4–2,9)	0,007
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	5,2 (2,6–5,7)	3,1 (2,3–4,8)	0,004
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	6,3 (2,2–6,4)	5,7 (4,2–6,2)	0,086
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	3,8 (2,8–4,1)	3,1 (2,5–3,9)	0,074
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,5 (2,3–4,4)	3,7 (2,3–4,0)	0,059
<i>A. vaginae</i>	6,1 (2,6–6,1)	7,5 (5,0–7,8)	0,004
<i>Микоплазмы</i>			
<i>M. hominis</i>	2,2 (1,8–2,8)	2,1 (1,9–2,6)	0,999
<i>M. genitalium</i>	0 (0–0)	0 (0–0)	0,999
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	3,9 (0,0–4,2)	7,4 (5,2–7,5)	0,001
<i>Дрожжеподобные грибы</i>			
<i>Candida</i> spp.	2,6 (2,4–3,3)	2,6 (2,3–5,4)	0,794

Примечание: *p* – достоверность различий между 1 и 2-й группами.  
 Note: *p* – significance of differences between groups 1 and 2.

о сохранении доминирования дисбиоза в микроокружении ВПЧ-ассоциированных CIN I независимо от течения времени. Объяснялось это тем, что микроорганизмы вызывали секрецию цитокинов и других медиаторов, используя адгезивные контакты, инвазируя эпителиальные клетки или атакуя их субъединичными продуктами [27, 28], и инициировали воспалительную реакцию с возможным развитием в последующем дисплазии цервикального эпителия.

При анализе жалоб пациенток основных групп выявлены межгрупповые различия. В частности, пациентки 2-й группы значительно более часто жаловались на зуд, жжение, дискомфорт во влагалище, дизурические расстройства ( $\chi^2=6,54$  при  $p=0,002$ ), что, вероятнее всего, обусловлено изменением состава доминирующих возбудителей.

В структуре умеренных и выраженных дисбиозов у пациенток 1-й группы ( $n=70$ ) преобладал достоверно чаще анаэробный дисбиоз – в 52 (74,2%) случаях, аэробный дисбиоз выявляли значительно реже – у 10 (14,2%,  $\chi^2=8,72$  при  $p=0,001$ ) женщин, и лишь в 8 (11,4%), [ $\chi^2=9,39$  при  $p=0,001$ ] случаях демонстрирован смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз. При этом имела сильная положительная корреляционная связь между анаэробным дисбиозом и CIN I ( $r=+0,84$ ), что согласуется с результатами ряда исследователей [29]. У пациенток 2-й группы с дисбиотическими нарушениями ( $n=74$ ) значительно чаще выявлялся смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз – в 45 (60,8%) случаях, что значительно отличалось

от аналогичного показателя 1-й группы ( $\chi^2=8,54$  при  $p=0,001$ ), коррелирующего с проявлениями вульвовагинита ( $r=+0,983$ ). Анаэробный дисбиоз встречался значительно реже, у 20 (27,0%,  $\chi^2=7,39$  при  $p=0,001$ ) пациенток, аэробный – в 9 (12,2%) [ $\chi^2=1,24$  при  $p=0,894$ ] случаях, с незначительными различиями от аналогичного показателя 1-й группы.

Наибольшая величина бактериальной репликации у пациенток 1-й группы выявлялась у *G. vaginalis* в ассоциации с *Clostridium*, *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium*. Анализ структурных компонентов микробиоты 2-й группы выявил доминирование *Atopobium vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Enterobacteriaceae* spp. со значительным уменьшением количества *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium* (табл. 1).

Анализ бактериологического исследования продемонстрировал значительные межгрупповые различия по росту *Escherichia coli*. У пациенток 1-й группы данный возбудитель выявлен в 23 (32,86%) случаях, тогда как во 2-й группе – у 45 (60,81%) пациенток,  $\chi^2=9,59$  при  $p=0,001$ , что свидетельствовало о смене парадигмы микроэкологического статуса при CIN и патоморфозе инфекционного заболевания влагалища за последние 8 лет на фоне, возможно, биологических (эволюция резистентности) и социальных (злоупотребление антибиотиками и селекция резистентной флоры) факторов.

Выявленные существенные межгрупповые различия по количественному составу вагинальной микробиоты дик-

**Таблица 2. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток с CIN I до и после лечения**

Table 2. Structure of vaginal microbiocenosis in patients with CIN I before and after treatment

Виды биоценоза	Группа 2 до лечения (n=60) абс./%	Группа 2 после лечения		Группа 3 контроля (n=30) абс./%	Достоверность различий p
		2А (n=30) абс./%	2Б (n=30) абс./%		
АН	–	22/73,3	13/43,3	28/70,0	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,025$ $p_{2A-2B}=0,002$ $p_{2A-3}=0,893$ $p_{2B-3}=0,082$
УН	–	8/26,6	12/40,0	10/25,0	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,017$ $p_{2A-2B}=0,001$ $p_{2A-3}=0,992$ $p_{2B-3}=0,683$
Умеренный дисбиоз	16/26,7	–	4/13,3	1/2,5	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,001$ $p_{2A-2B}=0,045$ $p_{2A-3}=0,003$ $p_{2B-3}=0,007$
Выраженный дисбиоз	44/73,3	–	1/3,3	1/2,5	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,001$ $p_{2A-2B}=0,085$ $p_{2A-3}=0,003$ $p_{2B-3}=0,005$

Примечание. Здесь и далее в табл. 3:  $p_{2-2A}$  – достоверность различий между группами 2 и 2А;  $p_{2-2B}$  – достоверность различий между группами 2 и 2Б;  $p_{2A-2B}$  – достоверность различий между группами 2А и 2Б;  $p_{2A-3}$  – достоверность различий между группами 2А и 3 (контроля);  $p_{2B-3}$  – достоверность различий между группами 2Б и 3 (контроля).  
Note. Here and below in table. 3:  $p_{2-2A}$  – significance of differences between groups 2 and 2A;  $p_{2-2B}$  – significance of differences between groups 2 and 2B;  $p_{2A-2B}$  – significance of differences between groups 2A and 2B;  $p_{2A-3}$  – significance of differences between groups 2A and 3 (control);  $p_{2B-3}$  – significance of differences between groups 2B and 3 (control).

товали необходимость изменения стратегии менеджмента при назначении лечения. Учитывая измененный спектр возбудителей в сторону смешанного с доминированием анаэробной флоры, в частности *A. vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, представителями кишечной флоры *Enterobacteriaceae* spp., *E. coli* наиболее эффективным по характеристикам оказался комплексный препарат с нифурателом. В рамках данного исследования проведен сравнительный анализ клинической эффективности комплексного препарата с нифурателом и комплексного препарата с метронидазолом для лечения вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

Динамика жалоб после проведения лечения продемонстрировала снижение частоты предъявляемых жалоб в обеих группах. У пациенток 2А группы наблюдалось снижение условно-патогенной микрофлоры до клинически незначимых значений. В отличие от них каждая 4-я пациентка 2Б группы после стандартной терапии продемонстрировала неэффективность терапии, проявляющуюся прежним характером патологических выделений из половых путей, неприятным запахом и по-прежнему измененным характером цервикального жидкости. Сравнительная характеристика структуры вагинального микробиоценоза у пациенток с CIN I до и после лечения, а также в сравнении с группой контроля представлена в табл. 2.

Выявлено, что структура микробиоценоза значительно изменилась в обеих группах после лечения, что подтверждалось значительными отличиями при сравнении групп 2А и 2Б со 2-й группой (до лечения). Однако при сравнении групп 2А и 2Б между собой выявлены значительные отличия, сви-

**Таблица 3. Динамика количественного состава микробиоценоза влагалища у женщин с CIN I до и после терапии**

Table 3. Dynamics of the quantitative composition of vaginal microbiocenosis in women with CIN I before and after treatment

Показатели, Ig ГЭ/мл	Группа 2 до лечения (n=60) М (25÷75)	После лечения		Достоверность различий p
		группа 2А (n=30) М (25÷75)	группа 2Б (n=30) М (25÷75)	
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,8 (5,1÷6,1)	6,8 (5,4÷7,5)	5,2 (5,5÷7,1)	$p_{2-2A}=0,003$ $p_{2-2B}=0,053$ $p_{2A-2B}=0,002$
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	6,1 (2,6÷3,3)	2,9 (2,4÷3,4)	4,0 (2,5÷3,5)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,004$ $p_{2A-2B}=0,005$
<i>Streptococcus</i> spp.	2,6 (1,9÷3,7)	2,1 (1,5÷2,7)	2,3 (1,7÷2,9)	$p_{2-2A}=0,633$ $p_{2-2B}=0,954$ $p_{2A-2B}=0,853$
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,0 (2,3÷3,6)	2,9 (2,5÷3,3)	3,2 (2,5÷3,7)	$p_{2-2A}=0,807$ $p_{2-2B}=0,822$ $p_{2A-2B}=0,774$
<i>G. vaginalis</i>	7,8 (3,2÷6,0)	3,6 (2,8÷4,2)	3,6 (2,8÷4,2)	$p_{2-2A}=0,002$ $p_{2-2B}=0,002$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Eubacterium</i> spp.	4,0 (3,2÷5,7)	3,7 (2,9÷4,5)	3,8 (4,5÷5,9)	$p_{2-2A}=0,883$ $p_{2-2B}=0,884$ $p_{2A-2B}=0,885$
<i>Fusobacterium</i>	2,0 (1,4÷2,9)	2,0 (1,5÷2,5)	2,0 (1,8÷3,4)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Megasphaera</i> spp.	3,1 (2,3÷4,8)	3,1 (2,5÷3,7)	3,1 (2,8÷4,2)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Clostridium</i> spp.	5,7 (2,2÷6,2)	2,7 (1,9÷3,5)	3,9 (2,5÷3,3)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,003$ $p_{2A-2B}=0,007$
<i>Mobiluncus</i> spp.	3,1 (2,5÷3,9)	3,0 (2,5÷3,7)	3,1 (2,7÷3,9)	$p_{2-2A}=0,882$ $p_{2-2B}=0,886$ $p_{2A-2B}=0,883$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3,7 (2,3÷4,0)	2,7 (1,9÷3,5)	3,1 (2,5÷3,7)	$p_{2-2A}=0,008$ $p_{2-2B}=0,074$ $p_{2A-2B}=0,098$
<i>A. vaginae</i>	7,5 (5,0÷7,8)	2,5 (1,9÷3,1)	6,2 (5,6÷6,9)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,354$ $p_{2A-2B}=0,005$
<i>M. hominis</i>	2,1 (1,9÷2,6)	2,0 (1,8÷2,5)	2,0 (1,8÷2,5)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	7,4 (5,2÷7,5)	1,3 (0,7÷1,9)	6,2 (1,7÷6,7)	$p_{2-2A}=0,002$ $p_{2-2B}=0,964$ $p_{2A-2B}=0,002$
<i>Candida</i> spp.	4,6 (2,3÷5,4)	2,5 (1,9÷3,1)	3,5 (1,8÷3,4)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,081$ $p_{2A-2B}=0,004$

детельствующие о более значимых изменениях в группе 2А в сторону более частого выявления АН и «относительного нормоценоза», сопоставимые с группой контроля.

Молекулярно-биологическое исследование подтвердило у 1/2 пациенток 2Б группы наличие *A. vaginae* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* в клинически значимом количестве (табл. 3).

Необходимо отметить снижение показателя *Candida spp.* до клинически незначимых цифр у пациенток обеих групп. При этом в 2Б группе значения *Candida spp.* изменились незначительно.

Изучение клинической эффективности продемонстрировало восстановление лактобациллярной микрофлоры у пациенток 2А группы в 90,0% случаев, в то время как в 2Б группе – в 52,5% случаев, что свидетельствовало о неблагоприятном эффекте резистентных к терапии возбудителей на восстановление физиологической среды в репродуктивном тракте женщин. Рецидивирование дисбиотических нарушений во влагалище возникло у 9 (12,1%) пациенток 2Б группы в течение 2 мес. У пациенток 2А группы (с применением нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ) рецидивирования вульвовагинита не зарегистрировано в течение 6 мес. После нормализации микробиологического статуса у 16 (53,3%) пациенток, по данным цитологического и кольпоскопического исследования, наблюдался оригинальный сквамозный эпителий, не потребовавший дальнейшего лечения. В группе 2Б оригинальный сквамозный эпителий выявлен у 8 (26,6%) пациенток ( $p=0,002$ ).

Таким образом, применение комплексного препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки 8 дней продемонстрировало более высокую клиническую эффективность в сравнении с препаратом метронидазол при лечении вульвовагинитов у пациенток с CIN I, при этом полное купирование таких симптомов, как зуд и жжение, наступало на 2-й день терапии, но значительное улучшение отмечалось уже в первые часы после вагинального введения.

## Выводы

1. Структура цервикагинальной микробиоты при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях I степени характеризуется дисбиотическими нарушениями в 68,3% случаев. В течение последних 8 лет наблюдался патоморфоз микробиологического статуса с доминирующего анаэробного (в 74,2% случаев,  $\chi^2=9,39$  при  $p=0,001$ ) на доминирующий смешанный (в 60,8% случаев,  $\chi^2=8,54$  при  $p=0,001$ ) с присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae spp.* и *E. coli* у 60,8% пациенток ( $\chi^2=9,59$  при  $p=0,001$ ), что свидетельствовало о смене доминирующих возбудителей вульвовагинитов при CIN I.
2. Сравнительный анализ клинической эффективности комплексных препаратов продемонстрировал повышение клинической эффективности при использовании препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в 4 раза, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз по сравнению со стандартной терапией комплексного препарата с метронидазолом, что позволяет рекомендовать включение препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в терапию вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer). Ссылка активна на 06.05.2021 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. Available at: [\(hvp\)-and-cervical-cancer. Accessed: 06.05.2021 \(in Russian\)\].](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-</a></li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Gearhart Human Papillomavirus. Lancet Glob Health.* 2016; 4 (9): e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
3. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016.
4. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология.* 2018; 3: 64–9 [Aksel' EM, Vinogradova NN. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov. *Onkoginekologiya.* 2018; 3: 64–9 (in Russian)].
5. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Севостьянова О.Ю., Берзин С.А. Эпидемиологические особенности рака шейки матки у жительниц крупного промышленного города. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 4 (118): 69–72 [Oboskalova TA, Kononova IN, Sevost'yanova OYu, Berzin SA. Epidemiologicheskie osobennosti raka sheiki matki u zhitel'nits krupnogo promyshlennogo goroda. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2014; 4 (118): 69–72 (in Russian)].
6. Кононова И.Н., Башмакова Н.В., Берзин С.А., и др. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и сопряженных с ней онкозаболеваний репродуктивных органов в Свердловской области. *Акушерство и гинекология.* 2020; 51: 74–80 [Kononova IN, Bashmakova NV, Berzin SA, et al. Epidemiologiya papillomavirusnoi infektsii i sopriazhennykh s nei onkozabolevaniy reproduktivnykh organov v Sverdlovskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 51: 74–80 (in Russian)].
7. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки. *PMЖ.* 2018; 26 (2–1): 19–22 [Dobrokhotova YuE. Imeiut li znachenie bakterial'nye infektsii, peredaiushchiesia polovym putem, v geneze neoplasticheskogo protsesssa sheiki matki. *RMZh.* 2018; 26 (2–1): 19–22 (in Russian)].
8. Cocchio S, Bertonecello C, Baldovin T, et al. Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 41.
9. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
10. Megan A Clarke. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2012: 1286–92.
11. Mitra A, Yun L, Macintyre D, et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy 2014; p. 123–4.
12. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., и др. Коррекция анаэробных дисбиозов влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Акушерство и гинекология.* 2014; 3: 91–4 [Kononova IN, Oboskalova TA, Voroshilina ES, et al. Korrektsiia anaerobnykh disbiozov vlagalishcha u patsientok s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; 3: 91–4 (in Russian)].
13. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Бебнева Т.Н. Борьба с ВПЧ: многие границы единой задачи. *StatusPraesens.* 2018; с. 12 [Radzinskii VE, Ordians IM, Bebneva TN. Bor'ba s VPCh: mnogie granitsy edinoi zadachi. *StatusPraesens.* 2018; p. 12 (in Russian)].
14. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2012; 3: 88–92 [Rakhmatulina MR, Plakhova KI. Bakterial'nyi vaginost, assotsirovannyi s *Atopobium vaginae*: sovremennye printsipy diagnostiki i terapii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 3: 88–92 (in Russian)].
15. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., и др. Новые антибактериальные средства в эпоху глобальной резистентности. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81 (9): 26–32 [Kareva EN, Serebrova Slu, Lazareva NB, et al. Noveye antibakterial'nye sredstva v epokhu global'noi rezistentnosti. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya.* 2018; 81 (9): 26–32 (in Russian)].
16. Гизингер О.А., Кононова И.Н., Летяева О.В. Цервикальные интра-

- эпителиальные неоплазии: комплексная терапия. *Врач*. 2014; 12: 70–3 [Gizinger OA, Kononova IN, Letiaeva OV. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: kompleksnaia terapiia. *Vrach*. 2014; 12: 70–3 (in Russian)].
17. Рапопорт Я.Л. Проблема патоморфоза. *Архив патологии*. 1962; 24 (2): 3–11 [Rapoport IaL. Problema patomorfoza. *Arkhiv patologii*. 1962; 24 (2): 3–11 (in Russian)].
18. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее. *Архив патологии*. 2013; 4: 62–6 [Lushnikov EF, Abrosimov Au. Uchenie Ia.L. Rapoporta o patomorfoze: proshloe i nastoiashchee. *Arkhiv patologii*. 2013; 4: 62–6 (in Russian)].
19. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumor Biology*. 2014; 35 (6): 5083–93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z
20. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 103–97 [Kononova IN, Kareva EN. Lokal'naiia antibakterial'naiia terapiia pri kompleksnom lechenii patsientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsiirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 7: 103–97 (in Russian)].
21. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., и др. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки. *Лечебное дело*. 2016; 4: 52–6 [Dobrokhotova IuE, Venediktova MG, Sarantsev AN, et al. Kompleksnyi podkhod k lecheniiu virusindutsirovanogo istinnogo predraka sheiki matki. *Lechebnoe delo*. 2016; 4: 52–6 (in Russian)].
22. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. 2017 [Kononova IN. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: prognozirovanie, lechenie, reabilitatsiia. Avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. 2017 (in Russian)].
23. Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С., и др. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем. М., 2013. Режим доступа: <https://www.dna-technology.ru/content/pcr-v-realnom-vremeni-novye-vozmozhnosti-tehnologii-v-reshenii-reproduktivnyh-problem>. Ссылка активна на 06.05.2021 [Baranova EE, Bateneva EI, Galkina IS, et al. PCR in real time: new possibilities of technologies in solving reproductive problems. Moscow, 2013. Available at: <https://www.dna-technology.ru/content/pcr-v-realnom-vremeni-novye-vozmozhnosti-tehnologii-v-reshenii-reproduktivnyh-problem>. Accessed: 06.05.2021 (in Russian)].
24. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 27–32 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. *Gynecology*. 2018; 20 (5): 27–32 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.27-32
25. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017 [Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical guidelines (protocols for diagnosis and management of patients). Moscow, 2017 (in Russian)].
26. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища. *Гинекология*. 2015; 17 (2): 17–20 [Kononova IN, Oboskalova TA. Personalized approach to the correction of vaginal biocenosis. *Gynecology*. 2015; 17 (2): 17–20 (in Russian)].
27. Handisurya A, Lázár S, Papay P, et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Dermato-Venerologica*. 2016; 96 (4): 494–8. DOI: 10.2340/00015555-2298
28. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8 (17) 3: 809–11 [Kononova IN, Voroshilina ES. Osobennosti mestnogo immuniteta pri tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziiakh, assotsiirovannykh s papillomavirusnoi infektsiei. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2014; 8 (17) 3: 809–11 (in Russian)].
29. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018; 20 (3): 5–11 [Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Gynecology*. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных

А.М. Герасимов<sup>✉1</sup>, А.И. Малышкина<sup>1,2</sup>, М.В. Кулигина<sup>2</sup>, А.К. Красильникова<sup>2</sup>, Д.М. Полумисков<sup>2</sup>, Л.Х. Абдуллаева<sup>2</sup>, Е.В. Фадеева<sup>2</sup>, И.Ю. Двойнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить частоту генитального эндометриоза и его различных форм по данным анализа госпитализированной заболеваемости.

**Материалы и методы.** Анализ базы медицинских данных гинекологической клиники ФГБУ «ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова» за период 2000–2019 гг. Единица наблюдения – случай заболевания эндометриозом вышедшей больной из гинекологической клиники круглосуточного стационара. Клиническая характеристика распространенности генитального эндометриоза дана по результатам анализа 9378 протоколов операций за период 2000–2019 гг. Стадии распространения эндометриозного процесса оценивались по классификации R-AFS 1985 г.

**Результаты.** Общее число пациенток с диагнозом «эндометриоз» составило 17% от общего числа пациенток гинекологического профиля. Удельный вес госпитализированных с эндометриозом в 2000–2019 гг. увеличился в 2 раза – с 4,5 до 9,2%. За 20 лет снизилась доля пациенток с эндометриозом матки (N80.0) – с 36,2 до 9,0% ( $p<0,001$ ), с эндометриозом ректовагинальной перегородки и влагалища (N80.4) – с 2,6 до 0% ( $p<0,01$ ). Увеличился удельный вес пациенток с эндометриозом яичников (N80.1) – с 12,1 до 34,6% ( $p<0,001$ ), эндометриозом тазовой брюшины (N80.3) – с 16,5 до 51,1% ( $p<0,001$ ). Увеличилась доля пациенток, имеющих эндометриоз двух и более локализаций, с 1,6 до 40,2% ( $p<0,001$ ). За 20-летний период произошло снижение среднего возраста пациенток с эндометриозом – с 37,8±0,43 года в 2000 г. до 36,2±0,34 года в 2009 г. и 33,8±0,29 года в 2019 г. ( $p<0,001$ ). Диапазон колебаний возрастных характеристик – в пределах от 13 до 55 лет. Подавляющее число наблюдений – это «малые» формы (I и II стадии заболевания) – 57,6%. Ретроцервикальный эндометриоз диагностирован в 20,1%, эндометриозные кисты яичников – в 11,7% случаев. В большинстве случаев эндометриозное поражение сочеталось со спаечным процессом органов малого таза – 62,4%.

**Заключение.** Таким образом, генитальный эндометриоз является распространенной гинекологической патологией, которая часто является причиной для госпитализации с целью проведения оперативного вмешательства у женщин разных возрастных групп, однако в большинстве случаев затрагивает наиболее важный период в жизни женщины – репродуктивный. Приведенные данные подчеркивают необходимость изучения и разработки лечебных мероприятий по совершенствованию системы организации медицинской помощи, поиска наиболее оптимальных и эффективных форм диагностики, подходов в лечении и реабилитации женщин с эндометриозом, что позволило бы значительно уменьшить объем оперативных вмешательств, таким образом сократив финансовые затраты, в том числе и на преодоление бесплодия.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, лечение

**Для цитирования:** Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., Красильникова А.К., Полумисков Д.М., Абдуллаева Л.Х., Фадеева Е.В., Двойнова И.Ю. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. Гинекология. 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783

ORIGINAL ARTICLE

## Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients

Aleksei M. Gerasimov<sup>✉1</sup>, Anna I. Malyshkina<sup>1,2</sup>, Marina V. Kuligina<sup>2</sup>, Angelina K. Krasilnikova<sup>2</sup>, Dmitrii M. Polumiskov<sup>2</sup>, Leila Kh. Abdullaeva<sup>2</sup>, Ekaterina V. Fadeeva<sup>2</sup>, Irina Yu. Dvoynova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the frequency of genital endometriosis and its various forms based on the analysis of hospitalized morbidity.

**Materials and methods.** Analysis of the medical data base of the gynecological clinic of the Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood for the period 2000–2019. The unit of observation is a case of endometriosis in a patient who left the gynecological clinic of a 24-hour hospital. The clinical characteristics of the prevalence of genital endometriosis are given based on the analysis of 9,378 surgery protocols for the period 2000–2019. The stages of spread of the endometrioid process were assessed according to the 1985 R-AFS classification.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Герасимов Алексей Михайлович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИВГМА. E-mail: quake98@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6254-1385

Малышкина Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова», зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИВГМА. E-mail: anna\_im@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Кулигина Марина Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: Kuliginamv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0362-5458

<sup>✉</sup>Aleksei M. Gerasimov – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: quake98@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6254-1385

Anna I. Malyshkina – D. Sci. (Med.), Prof., Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: anna\_im@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Marina V. Kuligina – D. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: Kuliginamv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0362-5458

**Results.** The total number of patients diagnosed with endometriosis was 17% of the total number of gynecological patients. The proportion of hospitalized with endometriosis in 2000–2019 increased by 2 times – from 4.5 to 9.2%. Over 20 years, the proportion of patients with endometriosis of the uterus (N80.0) – from 36.2 to 9.0% ( $p<0.001$ ), with endometriosis of the rectovaginal septum and vagina (N80.4) decreased from 2.6 to 0% ( $p<0.01$ ). The proportion of patients with ovarian endometriosis (N80.1) increased from 12.1 to 34.6% ( $p<0.001$ ), pelvic peritoneal endometriosis (N80.3) – from 16.5 to 51.1% ( $p<0.001$ ). The proportion of patients with endometriosis of two or more localizations increased from 1.6 to 40.2% ( $p<0.001$ ). Over the 20-year period, there was a decrease in the average age of patients with endometriosis – from  $37.8\pm 0.43$  years in 2000 to  $36.2\pm 0.34$  years in 2009 and  $33.8\pm 0.29$  years in 2019 ( $p<0.001$ ). The range of fluctuations in age characteristics ranged from 13 to 55 years. The overwhelming majority of observations are “minor” forms (I and II stages of the disease) – 57.6%. Retrocervical endometriosis was diagnosed in 20.1%. Endometrioid ovarian cysts were in 11.7% of cases. In most cases, endometriotic lesions were combined with adhesions of the small pelvis.

**Conclusion.** Thus, genital endometriosis is a common gynecological pathology, which is often the reason for hospitalization for surgical intervention in women of different age groups. However in most cases affects in most important period in a woman's life – reproductive. The given data emphasize the need to study and develop therapeutic measures to improve the system of organizing medical care, to find the most optimal and effective forms of diagnosis, approaches to the treatment and rehabilitation of women with endometriosis, which would significantly reduce the volume of surgical interventions, thus reducing financial costs, including overcoming infertility.

**Keywords:** endometriosis, infertility, treatment

**For citation:** Gerasimov AM, Malysheva AI, Kuligina MV, Krasilnikova AK, Polumiskov DM, Abdullaeva LKh, Fadeeva EV, Dvoynova IYu. Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783

Эндометриоз является актуальной проблемой акушерско-гинекологической практики вследствие высокой распространенности и социально-экономической значимости. Заболевание снижает качество жизни пациенток, оказывает негативное влияние на фертильность, характеризуется относительно длительным периодом от появления первых симптомов до установления диагноза и начала лечения, необходимостью пожизненного медикаментозного лечения из-за частых рецидивов при невозможности радикально удалить эндометриоидные гетеротопии в полном объеме, высокой стоимостью диагностики и лечения [1]. Другим важным аспектом проблемы эндометриоза являются его высокая частота встречаемости как в популяции, так и в структуре госпитализированных больных, высокие финансовые затраты на каждый отдельный случай заболеваемости [2, 3].

Практически все исследователи сходятся во мнении, что существует настоятельная необходимость в проведении точных эпидемиологических исследований для оценки истинных показателей распространенности эндометриоза [2]. Так как в научной литературе нет точных данных о распространенности эндометриоза среди населения, нельзя однозначно сказать, насколько увеличилась заболеваемость за последние десятилетия. Имеет место относительно большой разброс данных о частоте встречаемости эндометриоза. Сведения о распространенности заболевания в различных исследованиях отличаются в 30–40 раз [4–9]. Определяется это несколькими причинами: различными принципами формирования групп исследования, неоднородностью обследуемых популяций по возрастным характеристикам. Отчасти эти же причины определяют относительно скудные данные по самой структуре эндометриоза, диагностируе-

мого в проводимых исследованиях. В основном приводятся данные о частоте встречаемости инфильтративных и неинфильтративных форм данного заболевания, без конкретизации по стадиям распространения [3, 8].

В России, по данным Росстата, в 2016 г. диагноз «эндометриоз» впервые поставлен у 155 из 100 тыс. женщин, в то время как в 2015 г. – у 142 из 100 тыс. женщин, данные за 2017 г. уточняются, но, по оценкам экспертов, не превышают прошлогодних показателей. Тем не менее многие исследователи считают, что реальных случаев эндометриоза больше. Болезнь часто протекает в скрытой форме и трудно диагностируется. Так, в Европе с момента выявления первых симптомов до диагноза «эндометриоз» проходит 6–7 лет, а в России – 12 лет.

**Цель исследования** – оценка частоты генитального эндометриоза и его различных форм по данным анализа госпитализированной заболеваемости.

## Материалы и методы

Изучена общая госпитализированная заболеваемость по обращаемости (частота всех случаев заболеваний, зарегистрированных и выбывших больных из стационара) по результатам анализа базы медицинских данных (учетных форм «Статистическая карта выбывшего из стационара круглосуточного пребывания, дневного стационара при больничном учреждении, дневного стационара при амбулаторно-поликлиническом учреждении, стационара на дому», форма 066/у-02) гинекологической клиники ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» за 2000, 2009, 2019 г.

Единица наблюдения – случай заболевания эндометриозом выбывшей больной из гинекологической клиники круглосуточного стационара.

**Красильникова Ангелина Ксенофоновна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. акушерства и гинекологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: brasilia71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7839-3893

**Полумисков Дмитрий Михайлович** – канд. мед. наук, врач 4-го эндоскопического отделения гинекологической клиники ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: polumiskov@mail.ru

**Абдуллаева Лейла Хосровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: leyla.abdullaeva.88@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9730-3355

**Фадеева Екатерина Владимировна** – врач-ординатор, акушер-гинеколог ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: katyafade@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5306-9886

**Двойнова Ирина Юрьевна** – врач-ординатор, неонатолог ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: dvoynova.irina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2628-7500

**Angelina K. Krasilnikova** – D. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: brasilia71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7839-3893

**Dmitrii M. Polumiskov** – Cand. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: polumiskov@mail.ru

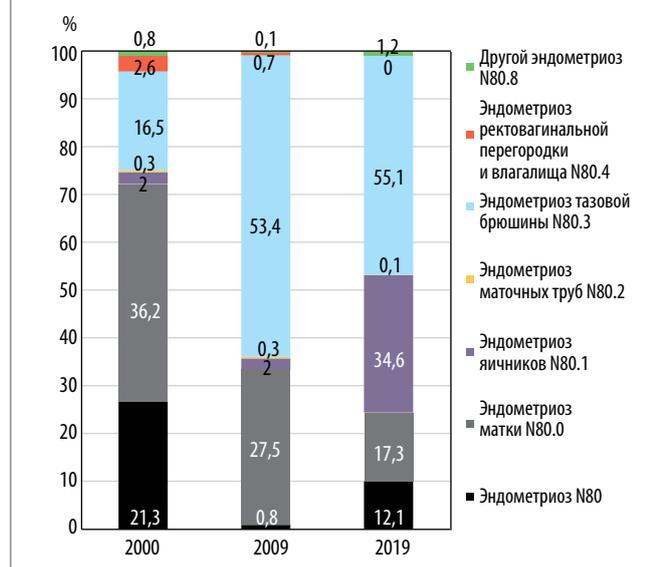
**Leila Kh. Abdullaeva** – Cand. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: leyla.abdullaeva.88@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9730-3355

**Ekaterina V. Fadeeva** – Medical Resident, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: katyafade@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5306-9886

**Irina Yu. Dvoynova** – Medical Resident, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: dvoynova.irina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2628-7500

**Рис. 1. Структура эндометриоза как основного и сопутствующего диагнозов у госпитализированных больных (%). 2000, 2009, 2019 г.**

**Fig. 1. The structure of endometriosis as the primary and secondary diagnoses in hospitalized patients (%). 2000, 2009, 2019.**



Клиническая характеристика распространенности генитального эндометриоза дана по результатам анализа 9378 протоколов операций («Журнал записи оперативных вмешательств в стационаре», форма №008/у) за период 2000–2019 гг. Стадии распространения эндометриозного процесса оценивались по классификации Американского общества фертильности пересмотра 1985 г. [10].

Проведен расчет интенсивных и экстенсивных показателей: структура госпитализированной заболеваемости, частота эндометриоза как основного и сопутствующего диагнозов, его структура, средний возраст больных, средняя длительность пребывания больной на койке в динамике.

## Результаты

Удельный вес пациенток, госпитализированных в гинекологическую клинику, у которых эндометриоз поставлен основным диагнозом в 2000–2019 гг., увеличился в 2 раза, с 4,5 до 9,2% (темп прироста – 104,4%), сопутствующим диагнозом – с 1,6 до 7,8% соответственно (темп прироста – 304,7%). Частота эндометриоза (зарегистрированного в качестве основного или сопутствующего заболевания) возросла в 2009 г. по сравнению с 2000 г. на 91,8% (с 6,1 до 11,7 случая на 100 пациенток), в 2019 г. по сравнению с 2009 г. не изменилась и составила 11,3 случая на 100 пациенток.

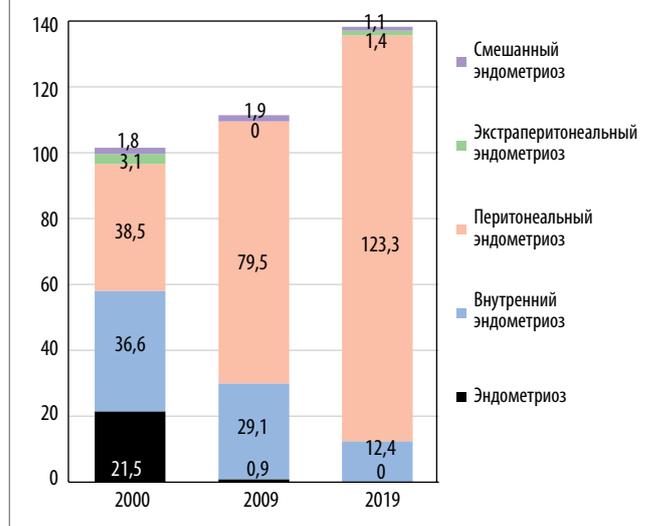
За анализируемый период изменились подходы к кодировке диагноза у пациенток с эндометриозом: если в 2000 г. кодировка каждого 5-го диагноза (21,3%) проведена без уточнения (N80), то в 2009 г. доля таковых составила 0,8%, в 2019 г. – 0% ( $p < 0,001$ ); рис. 1.

За 20 лет снизилась доля пациенток, выписанных с диагнозом «эндометриоз матки» (N80.0), с 36,2% в 2000 г. до 27,5% в 2009 г. и 9,0% в 2019 г. ( $p < 0,001$ ), с эндометриозом ретроагинальной перегородки и влагалища (N80.4) – с 2,6 до 0,7 и 0% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Увеличился удельный вес пациенток с эндометриозом яичников (N80.1) – с 12,1 до 17,3 и 34,6% соответственно ( $p < 0,001$ ), эндометриозом тазовой брюшины (N80.3) – с 16,5 до 53,4 и 51,1% соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Рис. 2. Частота различных форм заболевания у больных эндометриозом (случаев на 100 больных). 2000, 2009, 2019 г.**

**Fig. 2. The frequency of various forms of the disease in patients with endometriosis (cases per 100 patients). 2000, 2009, 2019.**



В 2009 г. по сравнению с 2000 г. среди пациенток увеличилась доля имеющих эндометриоз двух и более локализаций с 1,6 до 10,6% (в 5,6 раза), в 2019 г. по сравнению с 2009 г. – до 40,2% (в 2,8 раза); или в 2000–2019 гг. – с 1,6 до 40,2% – в 25 раз ( $p < 0,001$ ).

Частота различных форм эндометриоза составила 101,8 случая на 100 пациенток с эндометриозом в 2000 г., 111,5 случая в 2009 г. и 138,2 случая в 2019 г. соответственно (рис. 2).

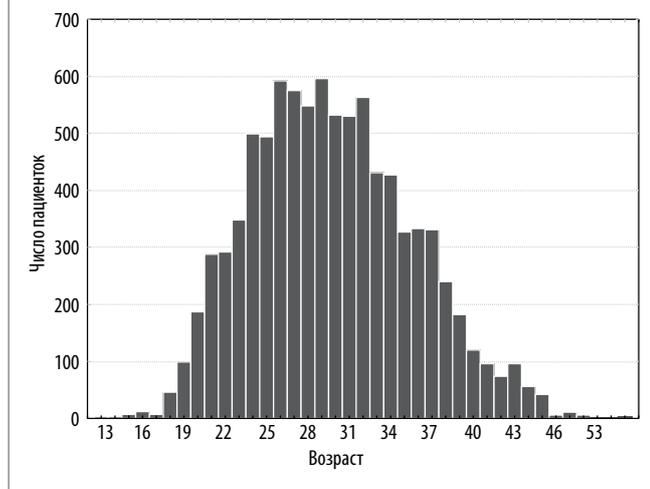
За 20-летний период произошло снижение среднего возраста пациенток с эндометриозом – с  $37,8 \pm 0,43$  года в 2000 г. до  $36,2 \pm 0,34$  года в 2009 г. и  $33,8 \pm 0,29$  года в 2019 г. ( $p < 0,001$ ).

Средняя длительность пребывания на гинекологической койке снизилась с  $11,5 \pm 0,37$  дня в 2000 г. до  $9,5 \pm 0,17$  дня в 2009 г. и  $6,8 \pm 0,05$  дня в 2019 г. ( $p < 0,001$ ).

Частота аденомиоза снизилась с 36,6 случая на 100 больных в 2000 г. до 12,4 случая в 2019 г. ( $p < 0,001$ ), экстраперитонеального эндометриоза – с 3,1 до 1,4 случая соответственно ( $p < 0,01$ ), распространенность перитонеального эндометриоза выросла с 38,5 до 123,3 случая соответственно ( $p < 0,001$ ), смешанного эндометриоза – с 1,8 до 54,0 случая соответственно ( $p < 0,001$ ). В совокупности общее число пациенток, у которых присутствовал диагноз «эндометриоз», составило 17% от общего числа пациенток гинекологического профиля, что согласуется с данными последних лет [11].

Существенно бóльшие показатели встречаемости диагноза «эндометриоз» – среди пациенток с бесплодием. Доля больных, у которых в качестве основного диагноза установлено бесплодие (N97), составила 8,8% в 2000 г., 9,6% – в 2009 г. и 5,9% – в 2019 г. В целом за анализируемый период в гинекологическую клинику с диагнозом «бесплодие» поступили 10 523 женщины. Частота встречаемости эндометриозного поражения у женщин с бесплодием составила 55,1%, при этом наиболее частой (70,8%) стала перитонеальная локализация эндометриозного процесса I–II стадии.

По результатам анализа данных о пациентках с эндометриозом, оперированных в отделении эндоскопической хирургии, установлено, что средний возраст пациенток составил  $29,77 \pm 0,06$  года ( $\sigma = 5,895$ ). Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 3.

**Рис. 3. Распределение по возрасту больных наружным эндометриозом.****Fig. 3. Distribution of patients with external endometriosis by age.**

Из рис. 3 видно, что диапазон колебаний возрастных характеристик – в пределах от 13 до 55 лет. Однако большинство пациенток находилось в пределах колебаний  $m \pm \sigma$ : 23,9–35,7 года, что составило 61,7% случаев.

Наружный генитальный эндометриоз в виде перитонеального поражения в моноформе встречался в 59% наблюдений. Подавляющее число наблюдений – это «малые» формы (I и II стадии заболевания): I стадия – 13,9%, II стадия – 43,7%, III стадия – 1,5%. Наружный генитальный эндометриоз IV стадии, когда гетеротопии поражают бы только брюшинный покров в изолированном состоянии, без сочетания с какой-либо другой локализацией процесса, не встречался.

Вторая форма эндометриоза, которая встречалась в изолированном виде, без сочетания с другими локализациями, – ретроцервикальный эндометриоз (20,1%). В чистом виде данная локализация диагностирована в 0,2% случаев. Во всех других случаях данная локализация сочеталась с

перитонеальной локализацией процесса: поражение брюшины, соответствующее I стадии процесса, диагностировано в 6,3% случаев, II стадии – у 64,5% пациенток, III стадии – у 18,9%, IV стадии – у 9,3%. В 11,0% случаев у больных ретроцервикальный эндометриоз сочетался с эндометриозом яичников.

Эндометриозные кисты яичников диагностированы в 11,7% случаев, при этом всегда в сочетании с перитонеальным эндометриозом. Двустороннее поражение яичников имело место у 18,8%, правостороннее – у 34,1%, левостороннее – у 47,2%.

В большинстве случаев эндометриозное поражение сочеталось с другой гинекологической патологией – 62,4%. В таблице приведена структура и частота встречаемости сопутствующей гинекологической патологии.

Как видно из таблицы, наиболее частой сопутствующей патологией органов малого таза, сопутствующей наружному генитальному эндометриозу, является спаечный процесс, что, вероятно, определяется патогенезом развития самого эндометриоза [12]. Об этом может свидетельствовать тот факт, что далеко не во всех случаях диагностирования спаечного процесса имели место воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Также обращает на себя внимание то, что с увеличением распространенности эндометриозного процесса повышается частота диагностики ВЗОМТ.

### Обсуждение

Таким образом, генитальный эндометриоз является распространенной гинекологической патологией, которая часто является причиной для госпитализации с целью проведения оперативного вмешательства у женщин разных возрастных групп. Среди госпитализированных в гинекологический стационар его частота составляет 17%, что подтверждается исследованиями многих авторов [11]. Рост за последние 20 лет госпитализированных пациенток с подострым эндометриозом, который в ходе стационарного обследования верифицирован, может быть связан с повышением осведомленности врачей амбулаторного звена о первых клинических проявлениях данного заболевания при более углубленном консультировании пациенток, заключа-

### Частота встречаемости и структура гинекологической патологии у больных эндометриозом (%)

#### Prevalence and structure of gynecological pathology in patients with endometriosis (%)

Патология	I стадия	II стадия	III стадия	Инфильтративные формы
Воспалительные заболевания придатков матки	12,71	46,21	38,59	30,89
Спаечный процесс без сочетанной патологии	21,7	19,96	29,76	25,18
Спаечный процесс малого таза при сочетании с другой патологией	19,98	24,34	24,62	29,59
Всего спаечного процесса	41,68	44,3	54,38	54,77
<i>Патология яичников</i>				
Истинные кисты				
Лютеиновая киста	4,67	3,43	8,37	3,66
Фолликулярная киста	6,81	5,19	13,94	2,06
Параовариальные кисты	1,7	3,66	2,79	2,74
Истинные доброкачественные опухоли (дермоиды)	1,28	0,89	0,93	0,92
Истинные доброкачественные опухоли (кистомы)	0	0,11	0	0,23
Синдром поликистозных яичников	2,13	2,1	0,46	1,37
Апоплексия яичника	0	0,44	0	0,69
<i>Патология матки</i>				
Миома матки	13,19	13,72	25,56	9,84
Аномалии развития	1,7	0,89	0,46	1,37

ющемся в большей детализации при сборе жалоб и традиционном гинекологическом осмотре пациенток, внедрением в практику и широкой доступностью неинвазивных методов диагностики, позволяющих еще на дооперационном этапе заподозрить наличие генитального эндометриоза (трансвагинальное ультразвуковое исследование – УЗИ 3D и 5D, ректороманоскопия, цистоскопия, магнитно-резонансная томография).

Визуальные методы диагностики не только являются залогом выявления генитального эндометриоза, но и, учитывая прогрессирующий и рецидивирующий характер заболевания, позволяют контролировать эффективность лечения. В настоящее время получили широкое развитие малоинвазивные методы оперативного лечения, например лечебно-диагностическая лапароскопия, которая со 100% точностью позволяет диагностировать генитальный эндометриоз, стадию и степень распространения эндометриоза, что напрямую сказывается на выборе метода лечения.

В выборке пациенток, госпитализированных по поводу бесплодия, показатели частоты встречаемости генитального эндометриоза значительно возрастают – до 55,1%. Данный факт можно объяснить двумя причинами: первая – эндометриоз является общепризнанной и одной из ведущих причин нарушения фертильной функции в супружеской паре, вторая – значительно сужается структура оцениваемых нозологических единиц, которые сопровождают диагноз «бесплодие». Учитывая эти позиции, можно объяснить столь разные показатели частоты встречаемости диагноза «эндометриоз» у пациенток акушерско-гинекологического профиля, приводимые различными авторами.

Постулированным является мнение исследователей, что эндометриоз поражает женский организм с периода менархе и сопровождает женщину всю ее жизнь, не оставляя в периоде постменопаузы. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании. Возраст пациенток в пределах от 13 до 55 лет, т.е. активные эндометриоидные гетеротопии выявлены у пациенток при эндоскопическом вмешательстве, произведенном по тем или иным причинам, начиная от первых месяцев после начала менструальной функции до периода ранней постменопаузы. Это лишний раз подтверждает, что эндометриоз поражает женщину не только в активный репродуктивный период, когда имеют место полноценная эстрогенизация организма и овуляция, но в те периоды, когда репродуктивная система еще не установила свою полноценную функцию либо уже утратила ее [13, 14]. Также полученные результаты подтверждают тот факт, что при возникновении альгодисменореи с момента первых менструаций следует более углубленно обследовать подростка для исключения наличия эндометриоза, чтобы вовремя провести полноценную терапию заболевания.

Приведенные данные в нашей работе не противоречат другим научным исследованиям, в которых отмечается «омоложение» данного заболевания, причем в более тяжелых формах его проявления. Причинами такого феномена, возможно, являются различные неблагоприятные внешние факторы (способ родов, курение родителей, отсутствие грудного вскармливания и др.), которые могут изменить гормональный и/или иммунный статус и повлиять в дальнейшем на риск заболевания в молодой популяции женщин [15–18].

По мнению многих авторов, на долю генитального эндометриоза приходится 92–94% всех локализаций [19], что соответствует результатам нашего исследования – 91,8%. Однако с применением более современных визуальных методов диагностики (УЗИ и магнитно-резонансная томография органов малого таза), демонстрирующих высокую

информативность и диагностическую ценность по сравнению с использованием ранее только абдоминального УЗИ органов малого таза с низкой разрешающей способностью и гистероскопии, которая на сегодняшний день является только вспомогательным методом диагностики аденомиоза, с выявлением косвенных эндоскопических признаков данного заболевания нами отмечено снижение частоты встречаемости аденомиоза.

Другим значимым моментом в проведенном исследовании стали данные, которые показывают, что эндометриомы яичников не существуют в изолированном состоянии, а развиваются в содружестве с другими локализациями эндометриоза, в отличие от перитонеальной и ретроцервикальной локализации. Это может свидетельствовать о вторичности вовлечения яичников в патологический процесс, в отличие от ретроцервикального эндометриоза, который может возникнуть самостоятельно и некоторое время развиваться изолированно, хотя и в небольшом проценте наблюдений – 0,19% случаев [20]. Учитывая данный факт, мы еще раз возвращаемся к единому мнению, что эндометриоз – это «упущенное» заболевание [21]. Задержка в его диагностике является обычным явлением и может приводить к развитию тяжелых его форм вне зависимости от возраста, снижению фертильности и большим финансовым затратам в лечении и профилактике рецидивов данного заболевания. На наш взгляд, существует ряд причин запоздалой диагностики генитального эндометриоза, которые и ведут к поражению основных гормонпродуцирующих органов – яичников. Во-первых, это неосведомленность родителей, считающих болезненные менструации нормальными и интерпретирующих жалобы своего ребенка как нежелание посещать школу; отсутствие информированности и самих девочек-подростков о нежелательных менструальных симптомах. Во-вторых – недостаточное понимание детскими гинекологами и педиатрами симптомов генитального эндометриоза. Ошибочно используются комбинированные оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты с целью лечения дисменореи, не рассматривая данный симптом как раннее проявление эндометриоза, что влечет за собой развитие агрессивных форм заболевания. Известно, что комбинированные оральные контрацептивы временно маскируют симптомы боли, не исключая ключевого звена патогенеза заболевания – гиперэстрогению. Однако 11% женщин не имеют клинических проявлений заболевания, и они обратятся в последующем за помощью только по поводу нарушения репродуктивных планов.

Еще одной особенностью генитального эндометриоза является его частая сочетаемость с другой гинекологической патологией, в частности, в довольно большом проценте наблюдений эндометриоз сопровождал ВЗОМТ, причем с утяжелением стадии эндометриоидного процесса повышалась частота диагностирования ВЗОМТ. Особое место занимает спаечный процесс малого таза, сопровождающий наружный эндометриоз. Около 1/2 всех проанализированных пациенток имели спаечный процесс в малом тазу той или иной степени выраженности, причем практически в одинаковых процентах случаев спаечный процесс сопутствовал только эндометриозу или сочетался с дополнительной генитальной патологией. Данные по частоте сочетания эндометриоза с проявлениями воспаления, полученные в нашем исследовании, соответствуют последним научным воззрениям, которые постулируют эндометриоз как заболевание воспалительного генеза, при этом отдавая ВЗОМТ роль пускового фактора его развития.

## Заключение

Эндометриоз – одно из самых часто встречающихся гинекологических заболеваний, которое не только поражает женщину в ее репродуктивном периоде, но может обнаруживаться как в стадию полового созревания, так и в постменопаузе. Приведенные данные подчеркивают необходимость изучения и разработки лечебных мероприятий по совершенствованию системы организации медицинской помощи, поиска наиболее оптимальных и эффективных форм диагностики, подходов в лечении и реабилитации женщин с эндометриозом, что позволило бы значительно уменьшить объем оперативных вмешательств, таким образом, сократив финансовые затраты, в том числе и на преодоление бесплодия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was done without sponsorship.

## Литература/References

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (11): 666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z; PMID: 31488888
- Armour M, Lawson K, Wood A, et al. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS ONE*. 2019; 14 (10): e0223316. DOI: 10.1371/journal.pone.0223316
- Chen I, Thavorn K, Yong PJ, et al. Hospital-Associated Cost of Endometriosis in Canada: A Population-Based Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27 (5): 1178–87. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.09.771; pii: S1553-4650(19)31182-3.
- Протасова А.Э., Вандеева Е.Н., Кузьмина Н.С. Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (5): 98–109 [Protasova AE, Vandeeva EN, Kuzmina NS. Endometrioz – dobrokachestvennoe zabolevanie? Sovremennye diskussionnye aspekty endometrioz-associirovannyh opuholej yaichnika. *Problemy reprodukcii*. 2016; 22 (5): 98–109 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201622598-109
- Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С., Хрипунова А.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (4): 66–72 [Gasparyan SA, Ionova RM, Popova OS, Hripunova AA. Endometrioz i fertil'nost'. Klyuchevye momenty lecheniya. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 9 (4): 66–72 (in Russian)]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.066-072
- Абрамова С.В., Коробков Д.М. Структурно-аналитический подход к проблеме эндометриоза. Бюл. науки и практики. *Электрон. журн*. 2017; 8 (21): 132–8 [Abramova SV, Korobkov DM. Strukturno-analiticheskij podhod k probleme endometrioz. *Byul. nauki i praktiki. Elektron. zhurn*. 2017; 8 (21): 132–8 (in Russian)]. DOI: 10.5281/zenodo.842909
- Евсюкова Л.В., Рязанцев Е.Л., Рязанцева М.Е. Наружный генитальный эндометриоз. *Земский врач*. 2015; 4 (28): 45–7 [Evsyukova LV, Ryazancev EL, Ryazanceva ME. Naruzhnyj genital'nyj endometrioz. *Zemskij vrach*. 2015; 4 (28): 45–7 (in Russian)].
- Васильева А.А. Ведение пациенток с эндометриозом яичников (ретроспективный анализ и обзор литературы). *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; LXVI: 103–4 [Vasil'eva AA. Vedenie pacientok s endometriozom yaichnikov (retrospektivnyj analiz i obzor literatury). *ZHurn. akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017; LXVI: 103–4 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (6): 90–6 [Adamyan LV, Salimova DF, Kondratovich LM. Patogeneticheskie aspekty endometrioz-associirovannogo besplodiya. *Problemy reprodukcii*. 2015; 21 (6): 90–6 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201521682-88
- Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Цицкарева Д.З. Классификации эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsii-endometrioz>. Ссылка активна на 21.10.2020 [Ailamazian EK, Iarmolinskaia MI, Molotkov AS, Tsitskarava DZ. Klassifikatsii endometrioz. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsii-endometrioz>. Accessed: 21.10.2020 (in Russian)].
- Grundström H, Alehagen S, Kjølhede P, Berterö C. The double-edged experience of healthcare encounters among women with endometriosis: A qualitative study. *J Clin Nurs*. 2018; 27 (1–2): 205–11. DOI: 10.1111/jocn.13872; PMID: 28493635
- Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 659–67. DOI: 10.1111/aogs.13082; PMID: 27998009
- Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29 (5): 306–9. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000402; PMID: 28777193
- Alio L, Angioni S, Arena S, et al. Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric*. 2019; 22 (4): 329–38. DOI: 10.1080/13697137.2018.1549213; PMID: 30628469
- Gao M, Allebeck P, Mishra GD, Koupil I. Developmental origins of endometriosis: a Swedish cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2019; 73 (4): 353–9. DOI: 10.1136/jech-2018-211811
- Gao M, Scott K, Koupil I. Corrigendum to: Associations of perinatal characteristics with endometriosis: a nationwide birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2020; 49 (2): 706. DOI: 10.1093/ije/dy225
- Tsonis O, Barmpalia Z, Gkrozou F, et al. Endometriosis in adolescence: Early manifestation of the traditional disease or a unique variant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 247: 238–43.
- DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (3): 324.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.007; PMID: 29247637
- Bougie O, Yap M, Sikora L, et al. Influence of Race/Ethnicity in Prevalence and Presentation of Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25: 1415.
- Abesadze E, Chiantera V, Sehoul J, Mechsner S. Post-operative management and follow-up of surgical treatment in the case of rectovaginal and retrocervical endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 302 (4): 957–67. DOI: 10.1007/s00404-020-05686-0; PMID: 32661754; PMID: PMC7471187
- Barbieri RL. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? *OBG Manag*. 2017; 29 (3): 8, 10–11.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Применение дезогестрелсодержащих трехфазных пероральных контрацептивов. Резолюция заседания совета экспертов

20 августа 2020 г. состоялось заседание совета экспертов, посвященное рациональному применению дезогестрелсодержащих трехфазных пероральных контрацептивов.

**Для цитирования:** Применение дезогестрелсодержащих трехфазных пероральных контрацептивов. Резолюция заседания совета экспертов. Гинекология. 2021; 23 (2): 190–192. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200810

EXPERT OPINION

## Use of desogestrel-containing three-phase peroral contraceptives. Resolution of the meeting of the expert council

The meeting of the expert council on the rational use of desogestrel-containing three-phase oral contraceptives was held on August 20, 2020.

**For citation:** Use of desogestrel-containing three-phase peroral contraceptives. Resolution of the meeting of the expert council. Gynecology. 2021; 23 (2): 190–192. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200810

**С**овет экспертов с докладом «Женское здоровье и контрацепция» открыла доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российского общества по контрацепции, член президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью, заслуженный деятель науки Российской Федерации **Вера Николаевна Прилепская**.

В.Н. Прилепская напомнила о том, что появление в 1960 г. гормональной контрацепции по своей значимости стоит в одном ряду с разработкой антибиотиков и вакцин. Она подчеркнула, что, по мнению 200 крупнейших историков мира, контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежной защиту от нежеланной беременности, а следовательно, от аборт, оказала самое мощное влияние на общество XX в., сравнимое по значимости с теорией относительности Эйнштейна, созданием ядерной бомбы, компьютера и Интернета. И хотя желанное материнство, как и 100 лет назад, является одним из самых важных критериев качества жизни женщины, по результатам европейского исследования первая нежеланная беременность регистрируется в среднем у 38% женщин, 30% женщин после искусственного прерывания первой беременности страдают бесплодием, каждая вторая страдает гинекологическими заболеваниями, онкологические заболевания диагностируются у каждой пятой женщины. Правильный и регулярный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – это не только предотвращение аборта, но и значительное снижение риска бесплодия, профилактика внематочных беременностей, гинекологических заболеваний, таких как миома, эндометриоз, гиперплазии эндометрия и др.

По данным Всемирной организации здравоохранения, благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращается до 30 тыс. случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы. Риск рака яичников снижается на 6% в течение каждого года приема КОК. Один год приема КОК снижает вероятность рака эндометрия вдвое, при этом протективный эффект сохраня-

ется до 20 лет и более. Выраженный протективный эффект (до 81%) КОК в отношении опухолей ободочной и прямой кишки сохраняется на протяжении использования препаратов. Результаты многоцентрового исследования, проводившегося в Великобритании в течение 39 лет с участием 46 112 женщин, показали, что женщины, постоянно принимающие КОК, имеют достоверно меньший риск смерти от всех причин и на 12% меньше риск преждевременной смерти по сравнению с женщинами, никогда не применявшими пероральную контрацепцию.

Применительно к трехфазным дезогестрелсодержащим контрацептивам важно то, что, в отличие от монофазных, почти на 40% снижается суммарная (цикловая) доза прогестагена за счет трехступенчатого изменения его дозы в течение цикла, при этом надежность подавления овуляции достигается за счет увеличения дозы эстрогена в начале цикла приема. Ступенчатый режим применения трехфазных КОК полностью имитирует секрецию женских гормонов в течение нормального менструального цикла женщины, обеспечивает естественное течение циклических процессов в репродуктивной системе, хорошую переносимость, малое число побочных эффектов, в связи с чем их можно назначать не только женщинам репродуктивного возраста, но и девушкам и подросткам, у которых гормональные параметры менструального цикла еще недостаточно стабильны.

С интересным докладом «Три шага к успешному назначению контрацептива» выступила доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России **Людмила Юрьевна Карахалис**, которая поделилась с участниками экспертного совета алгоритмом назначения КОК в зависимости от возраста женщины и ее эстроген-андрогенного типа (гипоэстрогенный, гиперэстрогенный, нормальный, гиперандрогенный, сочетание гиперандрогении с гипоэстрогенией, сочетание гиперандрогении с гиперэстрогенией).

Эксперт отметила более низкую частоту нарушений менструального цикла при приеме трехфазных дезогестрелсо-

держающих контрацептивов, что обусловлено сниженной цикловой дозой прогестагена при большей, чем в монофазных препаратах, цикловой дозе этинилэстрадиола.

Трехфазные дезогестрелсодержащие контрацептивы, по мнению эксперта, могут быть препаратами выбора для постабортной реабилитации женщин, поскольку в состав препарата входит дезогестрел (прогестаген III поколения), который обеспечивает полноценный регенеративный эффект эндометрия с первых дней после аборта, предотвращает межменструальные кровотечения при минимальном количестве побочных эффектов, значительно снижает затраты вследствие уменьшения частоты постабортных осложнений, времени госпитализации и нетрудоспособности пациентки.

Трехфазные дезогестрелсодержащие контрацептивы также могут быть препаратами первого выбора для женщин с избыточной массой тела, поскольку у женщин с ожирением предпочтительнее применять контрацептивы, содержащие более 0,02 мг этинилэстрадиола и прогестагены без андрогенного эффекта или с антиандрогенным эффектом.

Преимущества трехфазной контрацепции для назначения женщинам с прогестагензависимыми побочными эффектами отразила в своем докладе доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЦ НИО женского здоровья ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России **Ирина Всеволодовна Кузнецова**. Она напомнила, что у женщин, принимающих низкодозированные монофазные КОК, нередко могут появляться прогестагензависимые побочные реакции: нарушения менструального цикла (межменструальные кровянистые выделения и кровотечения прорыва, аменорея); сухость слизистых оболочек (ощущение сухости влагалища, неприятные ощущения при ношении контактных линз); психоэмоциональные нарушения (снижение настроения, эмоциональная лабильность, уменьшение полового влечения); андрогензависимые эффекты (угревая сыпь и жирная себорея). В ходе обсуждения эксперты высказали мнение о переводе женщин на трехфазные дезогестрелсодержащие контрацептивы в случае, если в течение первых 3 мес приема монофазных КОК прогестагензависимые побочные реакции не исчезают.

Особенности контрацепции трехфазными препаратами у женщин с сочетанными заболеваниями рассмотрела в своем докладе доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-клинического центра гормонального здоровья «Возрождение», президент межрегиональной общественной организации «Междисциплинарная ассоциация специалистов антивозрастной медицины», председатель межрегиональной общественной организации по защите прав пациентов «Союз независимых экспертов» **Лариса Степановна Сотникова**.

Эксперт отметила проблему роста в РФ ожирения и предиабета среди женщин репродуктивного возраста, который составляет в настоящее время 15–35% и вырос за последние 10 лет примерно в 1,5–2 раза. Эксперты обсудили благоприятное влияние дезогестрелсодержащих КОК на липопротеиновый обмен, что объясняется повышенной прогестинной селективностью дезогестрела, а также их наименьшим влиянием на толерантность к глюкозе и секрецию инсулина, что определяет возможное их применение у пациенток с

ожирением и инсулинорезистентностью, а также у больных сахарным диабетом в фазе компенсации и субкомпенсации без выраженных сосудистых осложнений.

Оживленную дискуссию вызвал доклад «Дискуссионные вопросы применения комбинированных оральных контрацептивов», вынесенный на обсуждение экспертов доктором медицинских наук, профессором кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России **Наталией Владимировной Аганезовой**. Миома матки составляет 25–30% в структуре гинекологической заболеваемости и является причиной 30% оперативных вмешательств. Эксперты обсудили результаты клинических исследований, которые не только не выявили риск увеличения частоты миомы и размеров узлов матки у женщин, использовавших КОК по сравнению с теми, кто никогда не использовал КОК, но и доказали уменьшение риска развития клинически значимой миомы матки на 17% через 5 лет их использования.

Подчеркнув, что большое значение в комплексном влиянии контрацептива на риск развития миомы матки имеют вид и количество гестагенного компонента, Н.В. Аганезова вынесла на обсуждение совета экспертов критерии выбора КОК у пациенток с миомой матки. Она предложила рассмотреть КОК, содержащие дезогестрел, поскольку длительный прием КОК доказанно снижает риск развития миомы матки, при использовании КОК наблюдается стабилизация размеров миоматозных узлов за счет конкурентного ингибирования рецепторов прогестерона. Возможно применение КОК, содержащих дезогестрел, с целью контрацепции при миомах матки, после консервативной миомэктомии и в период реабилитации после основного оперативного лечения при гиперпластических процессах эндометрия.

Н.В. Аганезовой также были отмечены преимущества применения трехфазных дезогестрелсодержащих контрацептивов у женщин с гипотонией, женщин с угревой сыпью легкой и средней степени выраженности, женщин с продолжительной менструацией с целью ускорения регенерации эндометрия и уменьшения количества дней менструации, женщин с легкими депрессивными расстройствами с целью улучшения качества жизни.

#### **Были сделаны выводы:**

- Применение трехфазных дезогестрелсодержащих контрацептивов позволяет почти на 40% снизить суммарную (цикловую) дозу прогестагена за счет трехступенчатого увеличения его дозировки в течение цикла, при этом надежность подавления овуляции достигается за счет увеличения дозировки эстрогена в начале цикла приема.
- Ступенчатый режим применения трехфазных КОК полностью имитирует секрецию женских гормонов в течение нормального менструального цикла женщины, обеспечивает естественное течение циклических процессов репродуктивной системы, хорошую переносимость, меньшее число побочных эффектов, в связи с чем их можно назначать не только женщинам репродуктивного возраста, но и девушкам и подросткам, у которых гормональные параметры менструального цикла еще недостаточно стабильны.
- При приеме трехфазных дезогестрелсодержащих контрацептивов отмечается более низкая частота нарушений менструального цикла, что обусловлено сниженной

цикловой дозой прогестерона при большей, чем в монофазных препаратах, цикловой дозе этинилэстрадиола.

- Трехфазные дезогестрелсодержащие контрацептивы могут быть препаратами выбора для постабортной реабилитации женщин, поскольку дезогестрел (прогестерон III поколения) обеспечивает полноценный регенеративный эффект эндометрия с первых дней после аборта и предотвращает межменструальные кровотечения при минимальном числе побочных эффектов.
- Трехфазные дезогестрелсодержащие контрацептивы являются препаратами первого выбора для женщин с избыточной массой тела, поскольку у женщин с ожирением предпочтительнее применять контрацептивы, содержащие более 0,02 мг этинилэстрадиола, и прогестерон без андрогенного эффекта или с антиандрогенным эффектом.
- Поскольку дезогестрелсодержащие КОК оказывают благоприятное влияние на липопротеиновый обмен, что объясняется повышенной прогестероновой селективностью дезогестрела, а также в минимальной степени влияют на толерантность к глюкозе и секрецию инсулина, возможно их применение у пациенток с ожирением и

инсулинорезистентностью, а также у больных сахарным диабетом в фазе компенсации и субкомпенсации без выраженных сосудистых осложнений.

- Требуется дальнейшего изучения назначения дезогестрелсодержащих трехфазных контрацептивов с целью снижения риска развития миомы матки и стабилизации размеров миоматозных узлов. Возможно применение КОК, содержащих дезогестрел, после консервативной миомэктомии и в период реабилитации после оперативного лечения при гиперпластических процессах эндометрия (гиперплазия эндометрия без атипии).
- Эксперты отметили целесообразность возвращения в клиническую практику трехфазного контрацептива с оптимальным сочетанием дезогестрела и этинилэстрадиола (препарата Три-Мерси).
- Экспертным советом рекомендовано адаптировать для России медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2015 г.).

13 ноября 2020 г.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Выявление онкологической патологии у пациенток с пролапсом тазовых органов. Клинический случай

Д.В. Байбуз<sup>✉1</sup>, О.Л. Молчанов<sup>2</sup>, Ж.В. Глущенко<sup>1</sup>, Я.А. Лебедева<sup>1</sup>, С.В. Уткин<sup>1</sup>, А.А. Кравцов<sup>2</sup>, Р.Ш. Шахалиев<sup>2</sup>, П.Д. Байбуз<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

## Аннотация

Пролапс тазовых органов – это распространенное среди женщин доброкачественное заболевание, которое характеризуется изолированным или комбинированным опущением передней, задней стенки влагалища, матки, а также купола влагалища после гистерэктомии. Учитывая тот факт, что большая часть операций проводится среди пациенток среднего и пожилого возраста, увеличивается вероятность обнаружения ранее недиагностированных новообразований органов брюшной полости и области малого таза, что может быть связано с ограниченным объемом базовой предоперационной диагностики. Цель сообщения – привлечение внимания клиницистов к проблеме недостаточного обследования женщин при планировании лечения пролапса тазовых органов на примере нашего опыта ведения пациентки с данной патологией в сочетании с образованием малого таза.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, опухоль яичников, рак и пролапс тазовых органов, обследование при пролапсе

**Для цитирования:** Байбуз Д.В., Молчанов О.Л., Глущенко Ж.В., Лебедева Я.А., Уткин С.В., Кравцов А.А., Шахалиев Р.Ш., Байбуз П.Д. Выявление онкологической патологии у пациенток с пролапсом тазовых органов. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (2): 193–197. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200776

CASE REPORT

## Detection of oncological diseases in patients with pelvic organ prolapse. Case report

Dmitrii V. Baibuz<sup>✉1</sup>, Oleg L. Molchanov<sup>2</sup>, Zhanna V. Glushchenko<sup>1</sup>, Yanina A. Lebedeva<sup>1</sup>, Sergei V. Utkin<sup>1</sup>, Artem A. Kravtsov<sup>2</sup>, Rustam A. Shakhaliyev<sup>2</sup>, Polina D. Baibuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Pelvic organ prolapse is a common benign disease among women that is characterized by an isolated or combined descent of the anterior, posterior vaginal wall, uterus, and vaginal dome after hysterectomy. Given the fact that most of the operations are performed among middle-aged and elderly patients, the probability of detecting previously undiagnosed tumor of the abdominal cavity and pelvic region increases, which may be due to the limited volume of basic preoperative diagnosis. The purpose of our report is to draw the attention of clinicians to the problem of insufficient examination of women when planning treatment of pelvic organ prolapse on the example of our experience in managing a patient with this pathology in combination with pelvic tumor.

**Keywords:** pelvic organ prolapse, ovarian tumor, cancer and pelvic organ prolapse, examination for prolapse

**For citation:** Baibuz DV, Molchanov OL, Glushchenko ZhV, Lebedeva YaA, Utkin SV, Kravtsov AA, Shakhaliyev RA, Baibuz PD. Detection of oncological diseases in patients with pelvic organ prolapse. Case report. Gynecology. 2021; 23 (2): 193–197. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200776

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Байбуз Дмитрий Васильевич – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: baybooz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8518-363X; SPIN-код: 7688-2595

Молчанов Олег Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии, репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: moleg700@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4407-1543; SPIN-код: 1532-3515

Глущенко Жанна Васильевна – зав. отд-нием гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dr.jane812@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9698-2253

Лебедева Янина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд-ния эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: yanina\_simakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5007-3991; SPIN-код: 3902-2269

Уткин Сергей Викторович – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: Utkinsvgin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1950-1924

<sup>✉</sup>Dmitrii V. Baibuz – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University. E-mail: baybooz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8518-363X; SPIN code: 7688-2595

Oleg L. Molchanov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: moleg700@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4407-1543; SPIN code: 1532-3515

Zhanna V. Glushchenko – Head of the Department, Saint Petersburg State University. E-mail: dr.jane812@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9698-2253

Yanina A. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: yanina\_simakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5007-3991; SPIN code: 3902-2269

Sergei V. Utkin – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University. E-mail: Utkinsvgin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1950-1924

## Введение

Пролапс тазовых органов – это распространенное среди женщин доброкачественное заболевание, которое характеризуется изолированным или комбинированным опущением передней, задней стенки влагалища, матки, купола влагалища после гистерэктомии [1].

Факторами риска формирования пролапса являются старший возраст, большое количество родов в анамнезе и их осложненное течение, тяжелый физический труд, наследственность, наличие хронических заболеваний кишечника и легких, патология соединительной ткани, крупные образования малого таза [2, 3].

Симптомокомплекс определяется наличием следующих признаков: ощущение распирания, давления и боли во влагалище, нарушение функции мочеотделения и дефекации, а также нарушения сексуальной функции. Наличие симптомов существенно снижает качество жизни пациенток [4].

В зависимости от степени выраженности симптомов и пролапса терапевтическая стратегия определяет выбор как консервативного, так и хирургического методов лечения. Значимое увеличение оперативных вмешательств у пациенток с данной патологией приходится на женщин в возрасте старше 30 лет с достижением пиковых количественных значений в возрастной группе 60–79 лет, при этом общий кумулятивный риск оперативного лечения среди женского населения равен 12% [5].

Учитывая тот факт, что большая часть операций проводится среди пациенток среднего и пожилого возраста, увеличивается вероятность обнаружения ранее недиагностированных новообразований органов и тканей брюшной полости и области малого таза, что может быть связано с ограниченным объемом базовой предоперационной диагностики.

Сочетание пролапса с доброкачественными и/или злокачественными образованиями органов малого таза (ОМТ) и брюшной полости повышает вероятность диагностических ошибок и, как правило, требует в процессе оперативного вмешательства коррективы стандартных подходов к лечению данной категории пациенток [6].

Цель сообщения – повысить онконастороженность клиницистов в рамках предоперационной диагностики пациенток с пролапсом ОМТ (ПОМТ), а также на примере клинического случая поделиться опытом, определяющим наш подход к лечению пациенток при возникновении нестандартных клинических ситуаций.

## Клинический случай

Пациентка Д., 70 лет, 11.02.2019 поступила в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (СПбГУ) по направлению врача женской консультации по месту жительства в плановом порядке с целью хирургического лечения стрессового недержания мочи, сочетающегося с опущением ОМТ. При поступлении предъявляет жалобы на ощущение инородного тела во влагалище, дис-

комфорт в промежности, подтекание мочи при физической нагрузке.

**Анамнез заболевания.** Больной себя считает около 10 лет. Усиление жалоб отмечает в течение последнего года.

**Анамнез жизни.** Полостные операции в течение жизни отрицает. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Атеросклероз аорты. Сердечная недостаточность – 0-й функциональный класс по шкале Нью-йоркской ассоциации NYHA. Нарушение проводимости по типу блокады передней ветви разветвления левой ножки пучка Гиса. Ожирение 1-й степени, алиментарно-конституционного генеза, стабильная фаза. Постоянно принимает препараты: Лортенза, Биспролол.

**Общий осмотр.** При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное. Температура 36,7°C. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, естественной окраски, обычной влажности. Гиперстенический тип сложения, повышенного питания. Рост 156 см, масса тела 76 кг (индекс массы тела – 31,2 кг/м<sup>2</sup>).

Пульс 68 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст.

Частота дыхательных движений в покое 16 в минуту. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена по женскому типу. Живот правильной формы, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации определяется объемное образование, доходящее до пупка, безболезненно. Перитонеальных симптомов нет. Печень не увеличена. Желчный пузырь не пальпируется. Селезенка при пальпации не определяется. Стул, со слов, регулярный, оформлен.

Функция удержания мочи нарушена. При натуживании или кашле происходит произвольное отделение мочи. Мочепускание безболезненное, учащено. Моча светлая. Молочные железы мягкие, безболезненные при пальпации. Выделений из сосков нет.

**Гинекологический анамнез.** Менопауза с 47 лет. Беременностей – 4, родов – 1 (самостоятельные, без осложнений), аборт – 3. Операции на тазовом дне отрицает.

**Гинекологический осмотр.** Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу. При натуживании определяется полное выпадение влагалища за пределы половой щели. Оценка степени пролапса проводилась по классификации Pelvic Organ Prolapse – Quantification (POP-Q): Аа: 3 см. Ва: 13 см. С: 15 см. Ар: 3 см. Вр: 12 см.

При наружном осмотре на гинекологическом кресле: в связи с выраженным дискомфортом для пациентки четкая пальпация структур грыжевого мешка затруднена, вправить пролапс не удается. Слизистая влагалища сухая, покрыта роговыми чешуйками. Шейка матки цилиндрической формы, вокруг цервикального канала определяется декубитальная язва диаметром 2×1,5 см. Выделения слизистые, скудные.

При бимануальном ректальном исследовании в брюшной полости определяется объемное образование, доходящее до пупка, безболезненное при пальпации.

**Кравцов Артем Александрович** – клин. ординатор каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: Kravtsov221@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8749-2380; SPIN-код: 7332-3896

**Шахалиев Рустам Алигимет Оглы** – клин. ординатор каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: rustam.shahaliev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

**Байбуз Полина Дмитриевна** – студентка ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: baybooz01@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6728-7454

**Artem A. Kravtsov** – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: Kravtsov221@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8749-2380; SPIN code: 7332-3896

**Rustam A. Shakhaliyev** – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: rustam.shahaliev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

**Polina D. Baibuz** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: baybooz01@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6728-7454

**Таблица 1. Оценка дисфункции тазовых органов и степени стрессового недержания мочи****Table 1. Assessment of pelvic organ dysfunction and the degree of stress urinary incontinence**

Название	Результат
Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6)	16,667
Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRAD-8)	0
Urinary Distress Inventory 6 (UDI-6)	4,167
Pelvic Floor Distress Inventory 20 (PFDI-20)	20,83
International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF)	4

**Таблица 2. Анализ крови на онкомаркеры****Table 1. Blood test for cancer markers**

Название	Результат	Референтные значения
СА-125, МЕ/мл (анализатор Architect i2000)	25,9	0,0–35,0
HE-4, пмоль/л (анализатор Architect i2000)	69,4	До 140
Индекс ROMA, % (расчет для постменопаузы)	21,44	–
СА 19-9, Е/мл (анализатор Access/UniCel Dxl)	<0,8	От 0,8 до 35,0
РЭА, нг/мл (анализатор Access/UniCel Dxl)	1,58	0,0–3,0 (некурящие)

Оценка дисфункции тазовых органов и степени стрессового недержания мочи проводилась с помощью опросника (табл. 1).

Данные ультразвукового обследования – УЗИ (SonoScape А6, Китай). В брюшной полости визуализируется жидкостное образование, верхний полюс которого располагается на уровне пупка, размером около 25 см (точнее указать размер не представляется возможным). В грыжевом мешке – УЗИ-признаки неоднородного солидно-кистозного образования, предварительно исходящего из рядом расположенной матки. Объем остаточной мочи – 20 мл. По данным клинического и биохимического анализа крови отклонений не выявлено. Результаты представлены в табл. 2.

Результаты спиральной компьютерной томографии (КТ) ОМТ с внутривенным болюсным контрастированием (Toshiba Aquilion 64, США). КТ-признаки пролапса тазового дна. Патологическое образование матки. Кистовидное образование правого яичника 12,0×16,0×25,0 см. Левый яичник не визуализируется. Матка и мочевого пузыря расположены ниже уровня тазового дна, на уровне верхних отделов бедер (рис. 1).

**Заключение.** КТ-признаки пролапса тазового дна. Патологическое образование матки. Кистовидное образование правого яичника (рис. 2, 3). Учитывая полученные при дообследовании пациентки данные, выставлен диагноз. Основной: новообразование правого яичника? ТхNxMx. Миома матки, нарушение питания узла? Фоновый: стрессовое недержание мочи в сочетании с опущением ОМТ. Полное выпадение матки и влагалища.

На основании установленного диагноза принято решение о расширении ранее запланированного объема операции и разделении на несколько ключевых этапов. Ниже представлены основные моменты хода оперативного лечения.

Первым этапом выполнена ниже-средне-срединная лапаротомия. Выявлено: в брюшной полости объемное жидкостное образование, исходящее из правого яичника, размерами 26×15×16 см, неспаивное с окружающими тканями, наружная поверхность капсулы образования гладкая,

**Рис. 1. Компьютерная томография органов малого таза.****Fig. 1. Computed tomography of the pelvic organs.**

без видимых папиллярных разрастаний. Правая маточная труба распластана по жидкостному образованию. Правая воронко-тазовая связка и собственная связка яичника, маточная труба пережаты, пересечены и лигированы викриловым швом. При осмотре органов брюшной полости другой видимой патологии не выявлено.

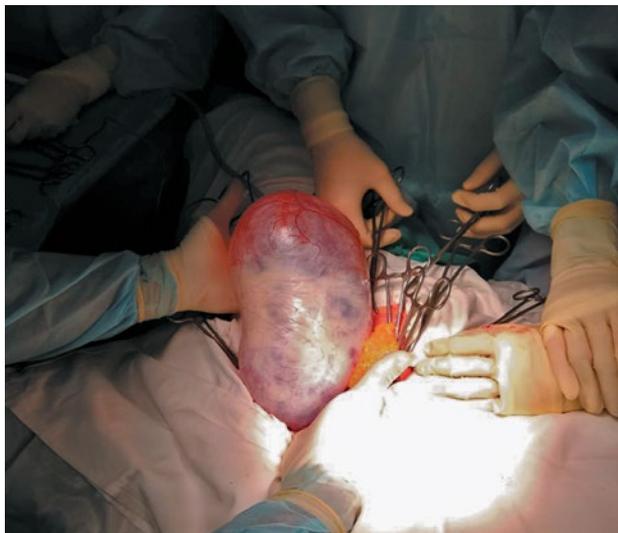
После удаления образования из брюшной полости выявлено: левые придатки и матка пролабируют за пределы малого таза и не вправляются в брюшную полость. Выполнено типичное удаление большого сальника, гемостаз по ходу удаления производился с помощью биполярного зажима LigaSure LF4318 (Covidien, США), состоятелен. На рис. 2 представлен этап извлечения кисты правого яичника.

Начат следующий этап оперативного лечения влагалищным доступом. Под продолжающейся комбинированной анестезией операционное поле трехкратно обработано раствором антисептика. Произведена типичная экстирпация матки с левыми придатками, отправлены на гистологическое исследование. Левый яичник кистозно изменен, содержит кисту размерами 12×10×10 см, наружная поверхность капсулы гладкая, без видимых папиллярных разрастаний. После удаления матки с левыми придатками киста левого яичника вскрылась, содержимое муцинозное с детритным компонентом. Контроль гемостаза, инородных тел. При ревизии ОМТ – без видимых патологических изменений. Перитонизация. Передняя кольпорафия. На лобково-шеечную фасцию наложены 2 кистетных и один Z-образный викриловые швы. Выполнена пликация субуретральных тканей по Келли. Слизистая ушита непрерывным викриловым швом по Ревердену.

**Задняя кольпорафия.** После гидропрепаровки выполнен срединный разрез задней стенки влагалища, слизистая отсепарована в стороны. На влагалищно-прямокишечную фасцию наложены 2 кистетных, один Z-образный викриловые швы. Выполнена пластика сухожильного центра промежности. На кожу промежности наложены викриловые

**Рис. 2. Киста яичника при правосторонней аднексэктомии (первый этап операции).**

**Fig. 2. Ovarian cyst in right-sided adnexectomy (first stage of surgery).**



швы по Донаги. Контрольный осмотр ректально (пальцевое исследование) – повреждений стенки кишки нет.

Пластика передней и задней стенок влагалища. Укрепление субуретрального поддерживающего аппарата. При контрольной ревизии органов брюшной полости через лапаротомный доступ выявлено: культя влагалища сформирована корректно. Гемостаз полный. Выполнена фиксация культи влагалища к основанию круглых связок матки, пликация крестцово-маточных связок нерассасывающимся шовным материалом (фторекс 1/0). Установлен дренаж слева. Послеоперационная рана послойно ушита. По мочевому катетеру 300,0 мл светлой мочи. Общая кровопотеря 300,0 мл. Длительность операции 340 мин.

**Оперативное лечение.** Нижне-средне-срединная лапаротомия. Аднексэктомия справа. Оментэктомия. Влагалищная экстирпация матки с левыми придатками. Пластика передней и задней стенок влагалища. Укрепление субуретрального поддерживающего аппарата. Фиксация крестцово-маточных связок матки по Макколу. Дренаж брюшной полости.

**Послеоперационный диагноз.** Новообразование левого яичника. Киста правого яичника. Сопутствующий диагноз. Стрессовое недержание мочи в сочетании с опущением ОМТ. Полное выпадение матки и влагалища. Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Атеросклероз аорты. Сердечная недостаточность – 0-й функциональный класс по NYHA. Нарушение проводимости по типу блокады передней ветви разветвления левой ножки пучка Гиса. Ожирение 1-й степени, алиментарно-конституционного генеза, стабильная фаза.

**Результаты гистологических исследований операционного материала.** Эндометриоидная аденокарцинома левого яичника, без признаков инвазии фиброзной капсулы. Правый яичник представлен простой гладкостенной кистой с уплощенной внутренней эпителиальной выстилкой и очаговым гиалинозом фиброзной капсулы.

Кистозная атрофия эндометрия с диффузной гиперплазией базального слоя, без атипии. Плоская кондилома шейки матки с очаговым ангиоматозом стромы. Маточные трубы склерозированы, признаки опухолевого роста не определя-

**Рис. 3. Второй этап оперативного вмешательства. Влагалищная экстирпация матки с левыми придатками.**

**Fig. 3. The second stage of surgical intervention. Vaginal extirpation of the uterus with left appendages.**



ются. Большой сальник типичной гистоструктуры, без признаков опухолевого роста.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка получала симптоматическую терапию, дренаж удален на 3-и сутки после операции. Пациентка выписана на 5-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить лечение в онкологическом диспансере по месту жительства.

### Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует ситуацию, при которой под маской ПОМТ может скрываться более серьезное и значимое для пациента заболевание.

Возможно, проблемой, связанной с недостаточной диагностикой на первичном уровне, является отсутствие определенного алгоритма, а именно стандартизированного подхода к обследованию пациентов, что затрудняет диагностику онкопатологии без выраженной симптоматики.

Так, Н. Yin и соавт. (2004 г.) в своем исследовании указали на высокую корреляцию возраста и частоты сопутствующих новообразований репродуктивной системы женщин, которая может достигать 66% в группе пациентов пожилого возраста [7].

К. Като и соавт. (2018 г.) ретроспективно изучили медицинские карты 2748 пациентов с ПОМТ в период с 2010 по 2016 г. В приведенной статье подробно описаны 8 (0,3%) случаев с образованием брюшной полости и асцитом в качестве факторов риска. Все 8 пациенток были повторнородящими женщинами в возрасте от 52 до 88 лет. Три пациентки (случаи 1–3) были направлены на операцию, связанную с ПОМТ, от гинекологов с необнаруженными ранее опухолями яичников.

В 1-м случае пациентка 82 лет направлена на оперативную коррекцию пролапса с использованием сетчатого имплантата. Во время выполнения оперативного вмешательства

обнаружено выбухание передней брюшной стенки, после чего последовал этап дообследования пациентки, в результате которого выявлена опухоль яичника размером 24 см, что потребовало дополнительной операции.

Во 2-м случае у пациентки 80 лет диагностировано полное выпадение матки, в связи с чем она направлена на оперативное лечение в плановом порядке. Во время ожидания операции у пациентки развилась острая задержка мочи, что стало основанием для экстренной операции, в результате которой выявлено кистозное образование яичника размером 18 см. По результатам гистологического исследования – муцинозно-кистозная аденома.

В 3-м случае приводится пример лечения пациентки 62 лет, которая в течение 6 лет корректировала проявления пролапса использованием кольцевого pessaria. Также стоит отметить, что по результатам гистологического исследования не выявлено атипии. Во время предоперационного обследования обнаружена солидно-дольчатая опухоль размерами 9,6×6,5 см. В связи с рецидивирующими маточными кровотечениями проведено оперативное лечение. По результатам биопсии – серозная аденокарцинома [6].

В исследовании R. Elkattah и соавт. (2014 г.) описан случай пациентки 76 лет с пролапсом 4-й степени (по классификации POP-Q), которой выполнена операция – кольпоклеизис по Лefору. Через 6 мес после операции пациентка обратилась с жалобами на безболезненные кровянистые выделения из половых путей. После дообследования пациентка взята на оперативное лечение, в результате которого обнаружено образование левого яичника размерами 8×5×5 см. Гистологическое заключение: эндометриоидная аденокарцинома левого яичника III стадии, без метастазирования [8].

M. Dick-Biascoechea и соавт. (2014 г.) описали случай пациентки 82 лет, обратившейся с жалобами на усиление проявлений пролапса, давления во влагалище и постоянные позывы к мочеиспусканию и дефекации. Во время исследования с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружено кистозное образование 16×8,8×6,5 см. На операции в маточно-прямокишечном пространстве обнаружено гигантское образование левого яичника, спаянное с маткой, прямой кишкой и сальником [9].

Не следует забывать и о том, что симптомы пролапса могут быть вызваны патологией соседних органов. N. Cui и соавт. (2011 г.) описали случай пациентки 66 лет с жалобами на ощущение давления на прямую кишку, тазовую боль и опущение задней стенки влагалища. После проведения КТ обнаружено образование малого таза размерами 9,4×9,8×6,2 см. После проведения колоноскопии с биопсией пациентке установлен диагноз – аденокарцинома толстой кишки. Выполнены ампутация матки с придатками, резекция кишки. Реконструкция задней стенки влагалища не потребовалась [10].

Во всех описанных клинических случаях, включая наш, имела место недостаточная и несвоевременная диагностика патологических образований. Большинство пациенток направлены на хирургическое лечение без комплексного обследования либо с результатами обследований низкой информативности, что в некоторых случаях привело к повторному проведению оперативного лечения, которое яв-

ляется серьезным фактором риска неблагоприятных исходов в пожилой возрастной группе пациенток.

## Заключение

1. Обследование пациенток с пролапсом тазовых органов на уровне амбулаторного звена должно проводиться в полном объеме, особенно пациентов пожилого возраста, и должно включать полноценное информативное УЗИ ОМТ и цитологическое исследование шейки матки. При необходимости углубленной диагностики – использование КТ и магнитно-резонансной томографии ОМТ и брюшной полости.

2. При полном выпадении тазовых органов, а также при подозрении на атипичное содержание содержимого грыжевого мешка, при невраймом пролапсе необходима визуализация содержимого грыжевого мешка всеми доступными методами.

3. Хирургическая тактика при обнаружении невраймого пролапса тазовых органов должна быть сходна с таковой при ущемленных грыжах: помимо доступа к собственно содержимому грыжевого мешка необходим контроль со стороны брюшной полости (лапаротомный или лапароскопический доступ). При этом рационально формирование двух хирургических бригад.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 167–78. DOI: 10.1002/nau.10052
- Nygaard I, Bradley C, Brandt D. Women's Health Initiative. Pelvic organ prolapse in older women: prevalence and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 489–97. DOI: 10.1097/01.AOG.0000136100.10818.d8
- Rortveit G, Brown JS, Thom DH, et al. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (6): 1396–403. DOI: 10.1097/01.AOG.0000263469.68106.90
- Reproduced with permission from Barber MD: Symptoms and outcome measures of pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48 (3): 648–61. DOI: 10.1097/01.grf.0000170424.11993.73
- Wu JM, Matthews CA, Conover MM, et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (6): 1201. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000286
- Kato K, Suzuki S, Kawanishi H, et al. Abdominal mass and ascites as risk factors of pelvic organ prolapse. *Jap J Urol.* 2018; 109 (2): 96–101. DOI: 10.5980/jpnjurol.109.96
- Yin H, Mittal K. Incidental Findings in Uterine Prolapse Specimen: Frequency and Implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2004; 23 (1): 26–8. DOI: 10.1097/01.pgp.0000101142.79462.be
- Elkattah R, Brooks A, Huffaker RK. Gynecologic Malignancies Post-LeFort Colpocleisis. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014; 2014: 1–5. DOI: 10.1155/2014/846745
- Dick-Biascoechea MA, Roque DM, Schwartz PE. Appearances can be deceiving: ovarian mass presents as vaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2014. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.006
- Cui N, Zormpa M, Lazarou G. A case of a large rectovaginal mass presenting as posterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J.* 2011; 22 (9): 1185–8. DOI: 10.1007/s00192-011-1385-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь?

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, М.А. Бекулова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

## Аннотация

Эндометриоз – состояние хронического воспаления, ассоциированное с адгезивными процессами в малом тазу и формированием синдрома тазовой боли. Патогенез образования спаек имеет сходные компоненты с механизмом возникновения эндометриодных гетеротопий. Комплексный подход к терапии инфильтративного эндометриоза доказывает свою результативность и является наиболее рациональным для данной когорты пациенток. Использование протеолитических ферментов, давно вошедшее в клиническую практику, – это патогенетически обоснованное дополнение к фармакологической стратегии врача акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** инфильтративный эндометриоз, спаечный процесс, Лонгидаза, гестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2021; 23 (2): 198–204. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200743

IN AID OF THE CLINICIAN

## Infiltrative endometriosis and adhesions: is there a cause-and-effect relationship?

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Ljudmila M. Mihaleva<sup>2</sup>, Madina A. Bekulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

## Abstract

Endometriosis is a chronic inflammation condition which is associated with adhesive processes in the small pelvis and pelvic pain syndrome. The pathogenesis of adhesions has similar components to the mechanism of endometrioid heterotopia. A comprehensive approach to the treatment of infiltrative endometriosis proves its effectiveness and is the most rational for this cohort of patients. The use of proteolytic enzymes, which has long been included in clinical practice, is a pathogenetically reasonable addition to the pharmacological strategy in obstetrician-gynecologist practice.

**Key words:** infiltrative endometriosis, adhesions, Longidase, gestagens, gonadotropin-releasing hormone agonists

**For citation:** Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Infiltrative endometriosis and adhesions: is there a cause-and-effect relationship? Gynecology. 2021; 23 (2): 198–204. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200743

Эндометриодная болезнь замыкает тройку лидеров в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире. Распространенность эндометриоза по последним статистическим данным достигла уже 10% в популяции женщин репродуктивного возраста [1]. В сочетании с послеоперационными спайками он занимает около 20% в структуре всех этиологических факторов хронической тазовой боли [2]. Заболевание также ассоциировано с дисменореей, диспареунией, бесплодием. Не последнюю роль в развитии клинической картины играет формирование перитонеальных спаек. Наличие адгезивного процесса в области малого таза выявляется у 60% женщин, страдающих разными формами эндометриоза. Проблемой становятся

не только проявления спаечного процесса, но и его высокая рецидивирующая способность после лапароскопического лизиса [3].

## Патогенез инфильтративных форм эндометриоза

Основу патогенеза составляет эстрогензависимое хроническое состояние воспаления [4]. Согласно постулатам ретроградной теории, выдвинутой J. Sampson, заброс менструальной крови в брюшную полость может являться пусковым механизмом формирования эндометриодных гетеротопий [5–7]. Играют роль не только сам факт заброса, но и свойства аутопического эндометрия, которые по последним данным отличаются от эндометрия здоровых

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Бекулова Мадина Ануаровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

✉ Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Madina A. Bekulova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

женщин. Высокая концентрация факторов адгезии, например ламининов, в эндометрии пациенток, страдающих разными формами эндометриоза, подтверждается некоторыми исследованиями. В эутопическом эндометрии больных эндометриозом выявлено повышение уровня матричной РНК LAMC-2 почти в 3 раза [8]. Ламинины – это крупные гликопротеиды, они способны менять функциональное состояние иммунной системы, усиливая адгезивный потенциал. Инвазия, следующая за процессами адгезии, реализуется при помощи матриксных металлопротеиназ (ММП). Расщепляя белковый каркас внеклеточного матрикса, металлопротеиназы отвечают за ремоделирование брюшины. Зарегистрирована повышенная экспрессия ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ММП-14 как в эутопическом эндометрии, так и в эктопическом очаге [9–11].

Иммунный дисбаланс лежит в основе многих компонентов патогенеза. Существует достаточное количество данных о том, что у страдающих эндометриозом развиваются дефицит Т-лимфоцитов, снижение функции NK-клеток, что создает условия для роста и функционирования эктопических эндометриозных очагов. Одним из важных иммунных факторов являются дендритные клетки, незрелые формы которых были обнаружены в эктопических эндометриозных очагах и окружающих тканях, в то время как в здоровых тканях они выявлены не были [12, 13].

Макрофаги, обнаруженные в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, активно участвуют в процессах имплантации и роста эктопических очагов посредством секреции активных веществ. Например, трансформирующий фактор роста  $\beta$  – активный фактор клеточной адгезии – напрямую индуцирует этот процесс через регулирование интегринов; интерлейкин (ИЛ)-1 усиливает активность циклооксигеназы-2 и таким образом усугубляет простагландиную насыщенность тканей.

Современная теория (Р. Koninckx и соавт., 2019) постулирует, что пусковым фактором эндометриоза является комбинация генетически и эпигенетически обусловленных событий, кофактором последних выступает инфекция; она меняет иммунный статус эктопических очагов эндометриоза [14].

Бактериальный фактор с недавних пор стал рассматриваться в качестве пускового крючка для воспалительной реакции, развивающейся в ответ на заброс фрагментов эндометрия в брюшную полость. Первичная активация микробными стимулами ведет к активации Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей. Воздействие липополисахаридов бактерий на TLR4 (Toll-подобные рецепторы 4-го типа) усиливает продукцию агентов, роль которых в патогенезе эндометриоза неоднократно описывалась: фактор роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  [15, 16].

Существует и другой аспект этой концепции. Микробная контаминация активирует факторы врожденного иммунитета с формированием молекулы DAMP (dangerous associated molecular patterns). В дальнейшем DAMP вовлекается в транскрипцию ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), который участвует в обеспечении воспалительного каскада реакций. При эндометриозе эти молекулы также выделяются из поврежденных эктопическим эндометрием тканей, провоцируя вторую волну повреждения, блокируя апоптоз путем усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [17].

Несмотря на обилие теорий и их некоторую соподчиненность, первопричины возникновения эндометриоза все еще до конца неизвестны.

Определенное влияние на развитие эндометриоза имеет витамин D, который по сути своей является скорее гормоном, чем витамином. Он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, нормальные уровни витамина D препятствуют возникновению системного воспалительного ответа, что является одним из несомненных патогенетических звеньев эндометриозной болезни [18–20].

Инфильтративный эндометриоз выделяют среди других его форм, он имеет принципиальные особенности формирования. Например, S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании [21].

Роль стволовых клеток эндометрия в развитии эктопических очагов установлена на основании оценки экспрессии маркера CD15. Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематопоэтическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики ГИЭ. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных ГИЭ ( $p < 0,0001$ ) с наибольшим количеством поражений ( $p = 0,0034$ ), включая поражение пищеварительной системы ( $p = 0,0041$ )\* [22].

### Патогенез спаечного процесса

Патогенез развития спаечного процесса практически идентичен для всех этиологических факторов. Образованию спаек является универсальной реакцией брюшины на повреждение [23].

В норме равновесие между фибринолитической и свертывающей системой находится в балансе. В ответ на травму брюшины происходит инфильтрация этой зоны воспалительными клетками – нейтрофилы, макрофаги и др. Далее происходит выпотевание экссудата и коагуляция белков, что ведет к формированию фибриновых нитей между органами в качестве репарации. Если системы организма в нормальном состоянии, то фибринолитическая активность будет индуцирована и в течение 24–72 ч произойдет лизис спаек [24].

Гипоксия, сопутствующая повреждению брюшины, способствует локальному снижению фибринолиза, сопровождающемуся воспалительной реакцией, в которой участвуют кинины, простагландины, система свертывания крови [25].

Тканевой активатор плазминогена (tPA – tissue plasminogen activator) представляет собой естественный щит против патологического спайкообразования. Активный фермент плазмина, который образуется из неактивного плазминогена под воздействием tPA и активатора плазминогена урокиназного типа, расщепляет фибриновую матрицу на осколки фибрина, которые не способствуют образованию спаек. Фибриновые нити растворяются, если фибринолиз адекватен [26].

В условиях хронического воспаления такой сценарий невозможен. При стойком снижении фибринолитической

\*Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б. и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017.

активности брюшины нити фибрина подвергаются длительной нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации, начинаются процессы неоваскуляризации. Основным агентом этого процесса называют VEGF. Он индуцирует деградацию и ремоделирование сосудистой мембраны, миграцию и пролиферацию эндотелия, формирование капиллярных петель. Также VEGF усиливает воспалительный ответ посредством связывания с рецепторами макрофагов [27].

Активация факторов адгезии, таких как фибронектин, коллаген I типа, VEGF, трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , циклооксигеназа-2, tPA, приводит к индукции фибринолиза. Дисбаланс между активаторами и ингибиторами плазминогена приводит к образованию спаек. Наиболее эффективными ингибиторами являются PAI-1 и PAI-2, экспрессируемые в клетках мезенхимы, эндотелия и макрофагах [28–30].

Ген PAI-1 – SERPINE1 может являться еще одним патогенетическим фактором спайкообразования при эндометриозе. Ген PAI-1 – SERPINE1 находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена находится в промоторной области гена и известен как полиморфизм 4G/5G. В результате промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что ведет к повышению концентрации PAI в крови, таким образом снижает уровень плазмينا и, следовательно, угнетает фибринолиз. Имеют место 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. По данным российского исследования у пациенток с эндометриозом вариант 4G/4G встречался в 1,91 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы – у 7 (17%); при этом вариант генотипа 5G/5G встречался реже в 1,26 раза ( $p < 0,01$ ) [31].

### Клиническая картина

Тазовая боль при инфильтративных формах эндометриоза имеет определенные характеристики: постоянный или постоянно-циклический характер боли, диссоциация интенсивности болевого синдрома и масштаба повреждений, склонность к рецидиву [4].

Диспареуния – боль при половом акте; 2/3 пациенток с эндометриозом предъявляют данную жалобу гинекологу. Диспареуния обладает принципиальным влиянием на качество жизни пациенток репродуктивного возраста, усугубляется присоединением психологических проблем, что обуславливает социальную значимость разработки более эффективных методов лечения. Многочисленные опросы и исследования подтверждают это [32, 33].

Дисхезия – боль при дефекации, признак глубокого инфильтративного эндометриоза влагалищной и цервикальной локализации.

Дизурия – боль при мочеиспускании, характерная для наружного генитального эндометриоза.

Дисменорея – болезненные менструации, также пагубно влияющие на качество жизни, успешные межличностные отношения [34].

Бесплодие – это жалоба приводит к акушеру-гинекологу в 25–50% случаев [35]. При инфильтративном эндометриозе бесплодие реализуется за счет трубно-перитонеального фактора.

### Лечение

Дует медикаментозной терапии и хирургических методов лечения лежит в основе рационального подхода к ведению

пациенток с инфильтративными формами эндометриоза. Баланс максимальной эрадикации эндометриозных очагов и бережного отношения к пораженным тканям – это один из базовых принципов хирургии эндометриоза. Показанием к хирургическому лечению инфильтративного эндометриоза являются, как правило, реализованный тазовый болевой синдром и нарушение функции соседних органов.

Основу медикаментозного лечения составляют анальгетики и патогенетическая терапия; первая линия препаратов – прогестагены, препараты запаса – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона\*\*.

Нестероидные противовоспалительные препараты являются высокоэффективными в отношении купирования болевого синдрома за счет блокирования пути циклооксигеназы. Однако их использование ассоциировано с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [36]. Ульцерогенное действие ограничивает использование кратким курсом до 3 мес. Нейромодуляторы же выступают в качестве препаратов, ориентированных на нейропатический компонент тазовой боли, и в составе комплексной терапии обладают известной эффективностью [37, 38].

В авангарде патогенетической терапии стоят прогестагены. Специально разработанный для лечения эндометриоза диеногест обладает антипролиферативным, противовоспалительным эффектом, ингибирует неоваскуляризацию. Имеется большой массив данных в пользу эффективности диеногеста. Применение в течение 6 мес позволяет добиться снижения интенсивности болевого синдрома вплоть до полной его элиминации. За счет снижения активности процессов неоваскуляризации препарат ограничивает рост эндометриозных очагов, что подтверждено рядом исследований. Безопасность диеногеста стала предметом длительного анализа: использование препарата до 15 мес существенно не влияет на минеральную плотность костной ткани, низкая частота побочных эффектов обеспечивает высокую комплаентность [39–43].

Второй эшелон составляют агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Их действие сродни «функциональной овариэктомии». Таким образом, к побочным эффектам применения данных препаратов относятся классические маркеры снижения эстрогенной депривации – приливы, нарушения настроения и сна, сухость влагалища.

В качестве противоспаечной терапии в клинической практике используются барьеры. Для профилактики образования спаек в послеоперационном периоде используется аппликация жидкостей [44].

Например, первый тип подобных жидкостей – это изотонические растворы, необходимые для реализации эффекта гидрофлотации. Однако их эффективность не доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях и поставлена под сомнение [45].

Второй тип – сочетание стероидов, гепаринов, антигистаминов и кристаллоидов. Используются разные комбинации данных агентов, что теоретически должно снизить интенсивность адгезивных процессов, как было доказано в исследованиях на животных. Но в клинических испытаниях данный вид барьера не показал свою результативность в отношении как частоты наступления беременности, так и профилактики формирования послеоперационных спаек [30].

Третий тип – это декстраны. Метод искусственного асцитита лежит в основе достижения эффекта. Этот способ наиболее предпочтителен после дреллинга яичников при синдроме

\*\*Клинические рекомендации Минздрава России «Эндометриоз». 2020.

ме поликистозных яичников. Для операций же по поводу эндометриоза рекомендовано применение окисленной регенированной целлюлозы.

В целом эффективность разных видов противоспаечных барьеров в борьбе с послеоперационными спайками все еще находится в «серой зоне» и опровергается последним метаанализом [46].

Перспективным антифиброзирующим препаратом является Лонгидаза. Это фермент гиалуронидаза в комплексе с высокомолекулярным носителем – производным N-оксида полиэтиленпиперазина. Конъюгированная форма гиалуронидазы позволяет повысить устойчивость фермента к температуре и ингибиторам, добиться пролонгированного действия. Лонгидаза также обладает антиоксидантными, хелатирующим, противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами [47].

Свои эффекты Лонгидаза реализует в противоспаечном действии и способствует обратному развитию фиброзной ткани. Специфическими субстратами гиалуронидазы являются вещества соединительной ткани – гликозаминогликаны (в том числе хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин и гиалуроновая кислота). Вследствие гидролиза (деполимеризации) снижаются вязкость гликозаминогликанов и способность связывать воду и ионы металлов, в результате отмечается повышение проницаемости и трофики тканей. Антиоксидантная способность гиалуронидазы заключается в высвобождении ионов железа в процессе гидролиза, индукции свободнорадикальных реакций и синтеза коллагена [24].

Согласно инструкции, препарат применяется вагинально в виде суппозитория либо внутримышечно в виде раствора для инъекций. В клинической практике зачастую используется комбинация внутримышечного введения препарата с физиотерапией.

В отечественном исследовании при участии 238 пациенток применение препарата в составе комплексной терапии эндометриоза сопровождалось снижением болевого синдрома – на 93,4% по сравнению с группой, получавшей только агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (88%). Также в группе применения Лонгидазы было зарегистрировано снижение уровня провоспалительных хемокинов в перитонеальной жидкости, что свидетельствует об иммуномодулирующей способности препарата [31].

Лонгидаза также показывает эффективность и в отношении диспареунии – на 86,8%. Отмечено достоверное снижение болезненности при пальпации заднего свода влагалища на 94% [48].

Установлены статистически значимые сдвиги цитокинового статуса в группе пациенток, применявших бовгиалуронидазы азоксимер (Лонгидаза): интерферон, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 [49].

В сравнительном исследовании применение Лонгидазы приводило к более быстрому клиническому улучшению по сравнению с Лидазой: исчезновение или уменьшение интенсивности болевого синдрома. Местные и общие симптомы после комплексной терапии в группе применения Лонгидазы исчезли почти полностью. При дальнейшем наблюдении в течение 6–12 мес у пациенток восстановилась репродуктивная и менструальная функция. Также отмечено улучшение параметром иммунитета: снижение количества циркулирующих иммунных комплексов в цервикальной слизи [50].

В проспективное исследование, проведенное в 2016 г., вошли 126 пациенток, оперированных по поводу эндометриоза. В послеоперационном периоде в двух группах были

использованы Лонгидаза и стандартная послеоперационная терапия (низкомолекулярные гепарины). В 1-й группе в течение 3 мес отмечались улучшение общего самочувствия, значительное уменьшение боли или полное ее исчезновение. Во 2-й группе пациенток также было улучшение, но переносимость препарата в 1-й группе была лучше. При ультразвуковом контроле признаков спаечного процесса («нечеткий контур яичника», фиксация яичников, наличие «жидкостных образований» в малом тазу, индекс резистентности в яичниковых артериях) не было выявлено [31].

## Заключение

Эндометриоз остается нерешенной проблемой гинекологии. Его инфильтративные формы чреваты формированием спаечного процесса, который несет на себе частичную ответственность за проявления тазового болевого синдрома и бесплодие. Экономические затраты на лечение и реабилитацию пациенток только растут, поэтому мировое медицинское сообщество находится в постоянном поиске новых терапевтических стратегий. На сегодняшний день рациональным является комплексный подход к терапии спаечного процесса при эндометриозе. Протеолитические ферменты в сочетании с патогенетически обоснованной терапией стали перспективным направлением менеджмента инфильтративного эндометриоза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С. Эндометриоз: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы). Часть 1. Терапия. *Вестник ВГМУ*. 2019; 6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-sovremennye-printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury-chast-1-terapiya>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Radetskaia LE, Deikalo NS. Endometrioz: sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia (obzor literatury). Chast' 1. Terapiia. *Vestnik VGMU*. 2019; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-sovremennye-printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury-chast-1-terapiya>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Колекальциферол в терапии тазовой боли, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2019; 5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolekalsiferol-v-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-naruzhnym-genitalnym-endometriozom>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, et al. Kolekal'tsiferol v terapii tazovoi boli, assotsirovannoi s naruzhnym genitalnym endometriozom. *Trudnyi patsient*. 2019; 5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolekalsiferol-v-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-naruzhnym-genitalnym-endometriozom>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
3. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, et al. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (5): 558–69.
4. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
5. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/ epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019; 111 (2): 327–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
6. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927; 3 (2): 93–110.

7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14 (2): 422–69.
8. Locci R, Nisolle M, Angioni S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 94. DOI: 10.1186/1477-7827-11-94
9. Cazacu E, Zota E, Margaritescu C, et al. Immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Mold Med J.* 2020; 63 (4): 6–11. DOI: 10.5281/zenodo.4016800
10. Zafrakas M, Kotronis K, Papasozomenou P, et al. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020; 47 (2): 147–53.
11. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases / tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J Tradit Chin Med.* 2015; 35 (5): 571–6.
12. Ефанова Н.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., и др. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3) [Efanova NA, Mikhel'son AF, Lebedenko EYu, et al. Sovremennye aspekty patogeneza osnovnykh klinicheskikh proiavlennii i perspektiv terapii endometrioza. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2018; 21 (3) (in Russian)].
13. Schulke L, Berbic M, Manconi F, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24 (7): 1695–703. DOI: 10.1093/humrep/dep071
14. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M, et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11 (3): 209–16.
15. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–9.
16. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 3 (21). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Ссылка активна на 22.12.2020 [Orazov MR, Toktar LR. Bakterial'naia kontaminatsiia: novoe slovo v patogeneze endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 3 (21). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Accessed: 22.12.2020 (in Russian)].
17. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин. *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 22–31 [Korotkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Kletochnye i molekuliarnye faktory vrozhdennogo immuniteta v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin. *Problemy reproduktivii.* 2018; 24 (6): 22–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20182406122
18. Kalinitchenko SY. Vitamin D and women's reproductive health. *Problemy reproduktivii.* 2016; 4: 28–36.
19. Evangelisti G, Barra F, Fichera M, Ferrero S. Vitamin D and endometriosis: Is there a correlation with disease severity? *Clin Exp Reprod Med.* 2020; 47 (3): 233–4. DOI: 10.5653/serm.2019.03342
20. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент.* 2018; 16 (4): 34–9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Vitamin D3 (kholekal'tsiferol) i tazovaia bol', indutsirovannaia endometrioziem iaichnikov. *Trudnyi patsient.* 2018; 16 (4): 34–9 (in Russian)].
21. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
22. Pacchiarotti A, Caserta D, Sbracia M, Moscarini M. Expression of oct-4 and c-kit antigens in endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1171–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.029
23. Минаев С.В., Обозин В.С., Пустошкина Л.Т., и др. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2009; 168 (1): 45–9 [Minaev SV, Obozin VS, Pustoshkina LT, et al. Novye aspekty v patogeneze spaechnogo protsesssa briushnoi polosti. *Vestn. khirurgii im. I.I. Grekova.* 2009; 168 (1): 45–9 (in Russian)].
24. Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе. *Доктор.Ру.* 2016; 3 (120): 34–8 [Dubrovina SO. Sovremennye predstavleniia o spaechnom protsesse. *Doktor.Ru.* 2016; 3 (120): 34–8 (in Russian)].
25. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Пробл. репродукции.* 2009; 3: 36–44 [Burlev VA, Dubinskaia ED, Gasparov AS. Peritoneal'nye spaiki: ot patogeneza do profilaktiki. *Probl. reproduktivii.* 2009; 3: 36–44 (in Russian)].
26. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., и др. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем. *Гинекология.* 2020; 22 (6): 32–7 [Dubrovina SO, Berlim YuD, Alexandrina AD, et al. Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can. *Gynecology.* 2020; 22 (6): 32–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569
27. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med.* 2008; 26 (4): 313–21.
28. Di Zereg GS, Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17 (3): 303–6.
29. Shavell V, Saed G, Diamond M. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci.* 2009; 16 (7): 627–34.
30. Molinas CR, Binda MM, Koninckx PR. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. *Gynecol Surg.* 2006; 3 (3): 157–67.
31. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. *Consilium Medicum.* 2016; 6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-endometrioza-farmakologicheskie-aspekty-protivospaechnoy-aktivnosti>. Ссылка активна на 13.01.2021 [Lapina IA, Ozoliny LA, Dobrokhotova YuE, et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 77–81. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-endometrioza-farmakologicheskie-aspekty-protivospaechnoy-aktivnosti>. Accessed 13.01.2021 (in Russian)].
32. Wahl KJ, Intiaz S, Lisonek M, et al. Dyspareunia in Their Own Words: A Qualitative Description of Endometriosis-Associated Sexual Pain [published online ahead of print, 2020 Dec 5]. *Sex Med.* 2020; 9 (1): 100274. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.10.002
33. Wahl KJ, Orr NL, Lisonek M, Noga H, et al. Deep Dyspareunia, Superficial Dyspareunia, and Infertility Concerns Among Women With Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Sex Med.* 2020; 8 (2): 274–81. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.01.002
34. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру.* 2019; 7 (162): 30–5 [Radzinskii VE, Orazov MR, Kostin IN. Khronicheskaiia tazovaia bol' v ginekologicheskoi praktike. *Doktor.Ru.* 2019; 7 (162): 30–5 (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35
35. Волкова С.В., Абитова М.З., Михалева Л.М., и др. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3 (29). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-besplodiya-pri-endometrioze-versii-i-kontraversii-xxi-v>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Volkova SV, Abitova MZ, Mikhaleva LM, et al. Prichiny besplodiia pri endometrioze: versii i kontraversii XXI v. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 3 (29). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-besplodiya-pri-endometrioze-versii-i-kontraversii-xxi-v>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13018
36. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci.* 2019; 15 (13): 2783–97. DOI: 10.7150/ijbs.35128

37. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А., и др. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (6): 121–31 [Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA, et al. Differentsirovannaia terapiia infiltrativnogo endometrioza i sindroma khronicheskoi tazovoi boli v zavisimosti ot vegetativnogo statusa patsientok. *Problemy reproduksii*. 2018; 24 (6): 121–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824061121
38. Слободин Т.Н., Маслова И.Г. Патогенез и современный комплексный подход в лечении болевых синдромов в неврологии. *Международ. неврол. журн.* 2018; 6 (100). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Slobodin TN, Maslova IG. Patogenez i sovremennyy kompleksnyy podkhod v lechenii bolevykh sindromov v nevrologii. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2018; 6 (100). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)].
39. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 238: 120–4.
40. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res.* 2019; 12: 2371–8.
41. Bayer. Visanne Post-approval Observational Study (VIPOS) [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/20018>
42. Bayer. To evaluate effectiveness of Visanne in improving quality of life in Asian women with Endometriosis [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/2084>
43. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (8): 923–31.
44. Imai A, Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (2): 131–5.
45. Brown CB, Luciano AA, Martin D, et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007; 88 (5): 1413–26.
46. Ahmad G, Kim K, Thompson M, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Sys Rev.* 2020; 3: CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4
47. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза. *Диагностический справочник*. М., 2008; с. 6–185 [Ivanova AS, Yurieva EA, Dlin VV. Fibrosing processes. Pathophysiology of connective tissue. Diagnostic methods and principles of fibrosis correction. *Diagnostic reference book*. Moscow, 2008; p. 6–185 (in Russian)].
48. Мануйлова Т.Ю., Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., и др. Опыт применения препарата лонгидаза у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparata-longidaza-u-patsientok-s-naruzhnym-genitalnym-endometrioziem>. Ссылка активна на 13.01.2021 [Manuilova TYu, Iarmolinskaja MI, Tkhasaplizheva SSh, et al. Opyt primeneniia preparata longidaza u patsientok s naruzhnym genitalnym endometrioziem. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. VF Snegireva*. 2015; 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparata-longidaza-u-patsientok-s-naruzhnym-genitalnym-endometrioziem>. Accessed: 13.01.2021 (in Russian)].
49. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020; 4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-adenomioziem>. Ссылка активна на 19.01.2021 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Effektivnost' kompleksnoi terapii tazovoi boli, assotsirovannoi s adenomioziem. *Trudnyi patsient*. 2020; 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-adenomioziem>. Accessed: 19.01.2021 (in Russian)].
50. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека*. 2012; 4: 48–51 [Effektivnost' primeneniia Longidazy v kompleksnoi terapii spaечноi bolezni organov malogo taza pri endometrioze. *Farmateka*. 2012; 4: 48–51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Контрацепция после аборта: как сделать правильный выбор?

Ю.Э. Доброхотова , М.Р. Нариманова, С.А. Хлынова, Л.В. Сапрыкина, И.Ю. Ильина

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

## Аннотация

Ежегодно в Российской Федерации выполняется более 600 тыс. аборт. Женщины, обращающиеся за медицинской помощью по поводу аборта, имеют высокий риск повторной незапланированной беременности и заинтересованы в использовании эффективных методов контрацепции. Консультирование по вопросам контрацепции являются частью медицинской помощи после аборта и положительно влияет на последующее использование методов контрацепции. Применение оральных контрацептивов (ОК) после искусственного аборта – надежный способ избежать повторного аборта. Немедленное начало применения комбинированных ОК после аборта может уменьшить время и количество кровянистых выделений из влагалища, сократить период восстановления менструального цикла, снизить риск осложнений и нежелательной беременности. Комбинация этинилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг + дроспиренон 3 мг демонстрирует преимущества низкой дозы эстрогена с антиминералокортикоидной активностью дроспиренона, которая отвечает за значительные антиандрогенные и антиминералокортикоидные эффекты препарата, выражающиеся клинически в более низких показателях побочных эффектов, включая меньшую задержку жидкости. Комбинация ЭЭ 30 мкг + дроспиренон 3 мг с Метаfolином обладает аналогичной контрацептивной эффективностью, побочными эффектами, безопасностью и преимуществами по сравнению с другими противозачаточными средствами, содержащими дроспиренон. В статье представлены результаты последних исследований применения комбинированного ОК (ЭЭ 30 мкг + дроспиренон 3 мг с Метаfolином) после аборта.

**Ключевые слова:** аборт, постабортная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, Метаfolин, фолаты, этинилэстрадиол, дроспиренон

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Хлынова С.А., Сапрыкина Л.В., Ильина И.Ю. Гинекология. Контрацепция после аборта: как сделать правильный выбор? 2021; 23 (2): 205–209. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200833

IN AID OF THE CLINICIAN

## Post-abortion contraception: how to make the right choice?

Yuliya E. Dobrokhotova , Metanat R. Narimanova, Svetlana A. Khlynova, Liudmila V. Saprykina, Irina Iu. Il'ina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

More than 600 thousands abortions are performed annually in Russia. Women presenting for abortion care are often motivated by the pregnancy to use effective contraception; they are also at high risk for repeat unintended pregnancy. Contraceptive counseling and the supply of contraceptive methods are part of post-abortion care and positively influence the subsequent use of contraceptive methods. Oral contraceptives (OCs) following induced abortion offer a reliable method to avoid repeated abortion. Immediate administration of combined OCs after abortion may reduce vaginal bleeding time and amount, shorten the menstruation recovery period, and reduce the risk of complications and unintended pregnancies. Combination of ethinylestradiol 30 µg + drospirenone 3 mg demonstrates the advantages of a low estrogen dose with the antimineralocorticoid activity of drospirenone that is responsible for the drug's significant antiandrogenic and antimineralocorticoid effects, reflected clinically in lower rates of adverse events including less fluid retention. Combination of ethinylestradiol 30 µg + drospirenone 3 mg and Metafolin has similar contraceptive efficacy, side effect, safety and benefits profile to other drospirenone-containing contraceptives. The article presents the results of the latest studies about using of combined OCs (ethinylestradiol 30 µg + drospirenone 3 mg and Metafolin) after abortion.

**Keywords:** abortion, post-abortion contraception, combined oral contraceptives, Metafolin, folate, ethinylestradiol, drospirenone

**For citation:** Dobrokhotova YuE, Narimanova MR, Khlynova SA, Saprykina LV, Il'ina Iu. Post-abortion contraception: how to make the right choice? 2021; 23 (2): 205–209. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200833

## Информация об авторах / Information about the authors

 **Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

**Нариманова Метанат Рафиг кызы** – канд. мед. наук, доц., ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: safarovametanat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0677-2952

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

**Сапрыкина Людмила Витальевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lioudsap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2931-0956

**Ильина Ирина Юрьевна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

 **Yuliya E. Dobrokhotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

**Metanat R. Narimanova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: safarovametanat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0677-2952

**Svetlana A. Khlynova** – Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doc-khlynova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1554-3633

**Liudmila V. Saprykina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lioudsap@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2931-0956

**Irina Iu. Il'ina** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

**Р**ешение проблемы демографического неблагополучия России является наиболее приоритетным и актуальным для государства. По самому оптимистичному прогнозу Организации Объединенных Наций, к 2050 г. численность населения России почти не изменится. Однако, по более реалистичным прогнозам, она сократится примерно на 10 млн человек – до показателей 1978 г. [1]. По данным РИА «Рейтинг», общий прирост населения за последние 3 года в стране составил 236,02 тыс. человек, или 0,16% [2]. Следует отметить, что значительное влияние на демографическую ситуацию в стране оказывают социально-экономические условия. Именно рождаемость и продолжительность жизни являются прямым отражением уровня социальной защищенности населения и его уверенности в будущем. Ухудшение финансового благополучия граждан, связанное с последствиями пандемии COVID-19, привело к отказу многих семей от планируемой беременности [3].

Современные женщины обладают большим выбором различных методов контрацепции, несмотря на это, число нежелательных беременностей остается высоким. Так, из 213 млн беременностей, зарегистрированных в мире, только 60% являются запланированными, а 1/2 незапланированных заканчиваются абортми [4, 5]. К сожалению, аборт остается самым частым методом контроля рождаемости. По итогам 2019 г. число абортв в Российской Федерации составило 523 тыс., при этом число абортв у первобеременных за данный период увеличилось на 800 случаев по сравнению с 2018 г. [6, 7].

В странах Европы, как и в России, аборт чаще всего является результатом случайной беременности у молодых незамужних женщин и способствуют смещению сроков рождения ребенка на более поздний возраст [8]. Таким образом, женщины проводят первую треть своего репродуктивного возраста, откладывая первую запланированную беременность.

Одной из причин, влияющих на неутешительную статистику, является недостаточное консультирование пациенток по методам контрацепции. А. Gambera и соавт. в ходе исследования пытались оценить значимость структурированной беседы врачей-гинекологов с пациентками, в ходе которой 38% женщин в возрасте от 18 до 40 лет (n=1871) выбрали метод комбинированной гормональной контрацепции. Трансдермальный пластырь предпочли 7% потенциальных пользователей, вагинальное кольцо – 21% и оральные контрацептивы – 64%. Доля неопределившихся женщин составила всего 2% [9, 10].

Статистические данные говорят о росте доли медикаментозных абортв в РФ по сравнению с хирургическими [8]. Несмотря на различные методики прерывания беременности, имеющие свои преимущества и недостатки, осложнения остаются общеизвестными. Среди них надо отметить повреждение эндометрия, фертильной рецептивности, нарушения оси «гипоталамус–гипофиз», психоэмоциональной сферы.

Аборт приводит к ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы, которые манифестируют нарушениями менструального цикла у 12–44% женщин, а у каждой 10-й пациентки ановуляторная дисфункция становится хронической. Также в это время наблюдается повышение синтеза эстрогенов, фолликулостимулирующего, аденокортикотропного гормонов и гормонов надпочечников. В общей сложности восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси может занимать 6 мес и более. Наряду с этим у 6% женщин овуляция может восстановиться в течение 2–3 нед, следовательно, без контрацепции вновь возможно наступление нежелательной беременности [11].

Применение контрацептивов сможет предупредить повторный аборт, снизить влияние всех неблагоприятных последствий на репродуктивное здоровье за счет коррекции гормонального статуса. Среди множества средств, которые могут использоваться для контрацепции после аборта, наиболее предпочтительны комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [12]. Данные рекомендации обозначены в регламентирующих документах: руководстве Всемирной организации здравоохранения по безопасному аборту, Российских клинических рекомендациях по медикаментозному прерыванию беременности. Первым днем приема КОК должен быть день проведения хирургического аборта, в случае медикаментозного прерывания – день приема мифепристона [13, 14].

Применение КОК сразу после аборта выполняет функцию гипоталамического блокатора. Данные препараты блокируют фазу возбуждения, позволяя добиваться профилактики ряда послеабортных осложнений, таких как длительность кровотечения, снижают объем кровопотери, способствуют более быстрому восстановлению менструальной функции. В случае хирургического аборта они улучшают восстановление толщины эндометрия, снижают количество тазовых инфекций, незавершенных абортв, формирование внутриматочных синехий [15]. В связи с этим консультирование пациенток для выбора безопасного и приемлемого метода контрацепции на данном этапе является приоритетной задачей акушера-гинеколога. В данной ситуации двойная задача эстроген-гестагенных препаратов заключается, во-первых, в предупреждении риска повторного аборта, во-вторых, в снижении влияния постабортного стресса на репродуктивное здоровье, обеспечении коррекции гормонального статуса.

Современные КОК должны обладать не только контрацептивным, но и дополнительными лечебными и профилактическими эффектами. Рассмотрим возможности современного КОК, содержащего этинилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг, дроспиренон 3 мг и кальция левомефолат (Метафолин) 451 мкг, что соответствует 400 мкг фолиевой кислоты (ЭЭ 30 мкг/дроспиренон, Ярина Плюс).

Поскольку в постабортный период мы говорим о «перезовозбуждении» гипоталамо-гипофизарной системы, нам необходим препарат с достаточной дозой ЭЭ.

С момента появления первого КОК прошло более 50 лет, и все это время фарминдустрия находится в погоне за снижением дозы эстрогенового компонента и связанных с ним побочных эффектов. Однако появляется все больше доказательств того, что снижение дозы эстрогена может снижать и степень подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой функции, что связано с повышенным риском роста фолликулов и овуляции и, как следствие, наступлением нежелательной беременности [16]. Именно КОК с дозой ЭЭ 30 мкг способны эффективнее подавлять выработку гонадотропинов, прием КОК с 20 мкг ЭЭ ассоциирован с более высокими уровнями фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Ярина Плюс во многих рандомизированных исследованиях подтвердила высокую контрацептивную надежность [17, 18]. В ходе ряда исследований препарат также продемонстрировал высокую удовлетворенность женщин его приемом. Решение прервать прием препарата приняли менее 1% пациенток [19, 20].

Если говорить о гестагенном компоненте препарата ЭЭ 30 мкг/дроспиренон 3 мг, то он также имеет свои преимущества для женщин в постабортном периоде. Дроспиренон обладает центральным действием, что крайне необходимо

для нормализации «перевозбуждения» гипоталамо-гипофизарной системы. Прогестагены с более слабым центральным действием, например диеногест, не оказывают должного подавляющего влияния на гипоталамо-гипофизарную ось. Подавление овуляции осуществляется за счет апоптоза антральных фолликулов. Кроме того, дроспиренон вызывает секреторную трансформацию эндометрия, превышающую таковую способность у прогестерона [21, 22].

Комплаентность применению КОК зависит от возможных побочных эффектов. Среди них женщины часто называют отек и болезненность молочных желез, увеличение массы тела, вздутие живота. Дроспиренон в большей степени, чем любой другой синтетический гестаген, сходен с эндогенным прогестероном и так же, как прогестерон, способен нейтрализовать вызываемую эстрогеном стимуляцию выработки альдостерона. Благодаря этому свойству дроспиренон может предотвращать неприятные симптомы, являющиеся следствием задержки натрия и воды, которые часто служат основными причинами отказа женщин от приема КОК [23]. Наряду с этим дроспиренон является метаболически нейтральным и не оказывает значимого влияния на уровень липопротеинов высокой и низкой плотности [22].

Многочисленные исследования свидетельствуют о важном влиянии половых гормонов на функции центральной нервной системы. В частности, эстрадиол оказывает значительное влияние на серотонинергическую и норадренергическую системы, которые вовлечены в патогенез целого ряда психических расстройств (депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое расстройство и др.). Эстрадиол оказывает активирующее влияние на серотонинергическую систему за счет увеличения количества серотонина путем повышения активности фермента триптофангидроксилазы, т.е. эстрогены обладают антидепрессивным эффектом [24].

Третьим компонентом в препарате Ярина Плюс выступает Метафолин\*. Известно, что даже в развитых странах более 90% женщин имеют недостаточный уровень фолатов [25]. Метафолин® в форме левомефолата кальция представляет собой основную форму фолатов, которая не нуждается в организме в дополнительном метаболизме. Необходимо отметить, что именно фолаты являются основным строительным элементом для синтеза нейромедиаторов в организме, таких как серотонин, адреналин, дофамин. Ряд авторов отмечают, что у пациенток после аборта имеет место значительно более высокий риск развития депрессивного расстройства, чем у женщин, чья беременность закончилась родами [26]. Также обнаружена корреляция между наличием аборта в анамнезе и развитием в дальнейшем психиатрических заболеваний, в частности депрессивных расстройств и маниакально-депрессивного психоза [27]. Отмечается более высокий уровень суицидов у женщин, совершивших аборт, что примерно в 6 раз превышает аналогичный показатель у женщин, чья беременность закончилась родами [28]. Многие авторы отмечают четкую корреляцию частоты депрессивных расстройств с уровнем фолатов в организме. В связи с этим женщины после аборта нуждаются в постоянном монотонном поступлении фолатов в организм, причем малые дозы в течение длительного времени предпочтительнее больших доз кратковременно [29].

Поскольку большинство абортов приходится на возрастную группу до 35 лет, вопрос реализации репродуктивной функции остается открытым. Чаще всего женщины, которым назначен контрацептив именно после аборта, само-

стоятельно его отменяют. Большинство являются крайне недисциплинированными и не обращаются к врачу за прегравидарной подготовкой [30]. Таким образом, беременность может наступить вскоре после отмены КОК, и, если женщина принимала КОК, содержащий Метафолин\*, она будет обеспечена необходимым уровнем фолатов не только в процессе контрацепции, но и в течение нескольких недель после ее отмены, т.е. в период формирования нервной трубки плода. Но положительные эффекты фолатов не только в этом.

Популяционное исследование «случай–контроль» в Швеции с участием 468 женщин с самопроизвольным абортom в сроках от 6 до 12 нед гестации и 921 женщины контрольной группы показало, что низкий уровень фолиевой кислоты в плазме был связан с повышенным риском раннего самопроизвольного аборта и повышенным риском аномалий кариотипа плода [31]. В другом исследовании в рамках Национального проекта бесплатного обследования состояния здоровья до зачатия (NFPHER) было показано, что раннее начало приема фолатов до беременности приводит к более выраженному снижению количества спонтанных абортов [32]. Другие авторы, проведя анализ 34 480 беременных с одноплодной беременностью, сделали следующие выводы: прием фолиевой кислоты до зачатия снижает частоту ранних спонтанных преждевременных родов на 50–70%. Риск ранних самопроизвольных преждевременных родов обратно пропорционален продолжительности приема фолиевой кислоты до зачатия. R. Bukowski и соавт. сообщают, что прием фолиевой кислоты до зачатия снижает риск ранних самопроизвольных преждевременных родов и не связан с другими осложнениями беременности [33].

На основе систематического обзора с метаанализом больших популяционных исследований можно сделать вывод, что длительный прием фолатов до беременности в дозе 400 мкг достоверно снижает риск рождения маловесных детей [34].

В последние годы получены данные о влиянии фолатов на риск развития гестационного сахарного диабета (СД). В ходе исследования было выявлено, что более высокое потребление фолиевой кислоты до беременности коррелировало с более низким риском гестационного СД. Авторы делают заключение, что прегравидарная дотация фолиевой кислоты может стать новым и недорогим способом снижения риска развития гестационного СД [35, 36].

Таким образом, КОК с ЭЭ 30 мкг, дроспиреноном 3 мг и Метафолином 451 мкг может стать оптимальным выбором контрацепции после искусственного прерывания беременности или самопроизвольного выкидыша. Содержащийся в составе дроспиренон обеспечивает дополнительные не-контрацептивные эффекты, а Метафолин\*\* может снизить риск нарушений психического статуса и оказывать позитивное влияние на течение будущей желанной беременности. Профиль контрацептивной эффективности и безопасности позволяет принимать данный препарат длительно, в течение всего периода потребности в контрацепции, до планирования предстоящей беременности.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

**Conflict of interests.** This article was prepared with the support of "Bayer".

PP-YARP-RU-0025-1

\*Метафолин® (левомефолат кальция) является лицензированным продуктом и поставляется Merck&Cie, Швейцария. Метафолин® является зарегистрированной торговой маркой Merck KGaA, Германия.

## Литература/References

1. Доклад «Демография – 2024. Как обеспечить устойчивый естественный прирост населения России». Режим доступа: <https://www.oprf.ru/about/structure/structurenews/newsitem/51897>. Ссылка активна на 06.04.2020 [Doklad «Demografiia – 2024. Kak obespechit' ustoiichivyi estestvennyi prirost naseleniia Rossii». Available at: <https://www.oprf.ru/about/structure/structurenews/newsitem/51897>. Accessed: 06.04.2020 (in Russian)].
2. Рейтинг регионов РФ по демографии – 2019. Режим доступа: <https://riarating.ru/infografika/20190423/630123908.html>. Ссылка активна на 03.04.2020 [Reiting regionov RF po demografii – 2019. Available at: <https://riarating.ru/infografika/20190423/630123908.html>. Accessed: 03.04.2020 (in Russian)].
3. Bloomberg оценил потери мировой экономики от коронавируса в \$5 трлн. Режим доступа: [https://meatinfo.ru/news/bloomberg-otsenil-poteri-mirovoy-ekonomiki-ot-koronavirusav-5-trln-406827?utm\\_source=yxnews&utm\\_medium=desktop&utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews](https://meatinfo.ru/news/bloomberg-otsenil-poteri-mirovoy-ekonomiki-ot-koronavirusav-5-trln-406827?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews). Ссылка активна на 10.04.2020 [Bloomberg otsenil poteri mirovoi ekonomiki ot koronavirusa v \$5 trln. Available at: [https://meatinfo.ru/news/bloomberg-otsenil-poteri-mirovoy-ekonomiki-ot-koronavirusav-5-trln-406827?utm\\_source=yxnews&utm\\_medium=desktop&utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews](https://meatinfo.ru/news/bloomberg-otsenil-poteri-mirovoy-ekonomiki-ot-koronavirusav-5-trln-406827?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews). Accessed: 10.04.2020 (in Russian)].
4. Guttmacher Institute. Adding it up: Investing in Contraception and Maternal and Newborn Health 2017. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/adding-it-up-contraception-mnh-2017>. Accessed: 15.09.2019.
5. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014; 45 (3): 301–14. DOI: 10.1111/j.1728-4465.2014.00393.x
6. Available at: <https://www.mkchita.ru/social/2020/07/17/chislo-abortov-pri-pervoy-beremennosti-vyroslo-v-rossii.html>. Accessed: 10.02.2021
7. Электронный ресурс ТАСС. Режим доступа: <https://tass.ru> [Elektronnyi resurs TASS. Available at: <https://tass.ru> (in Russian)].
8. Costescu D. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems for long-acting contraception: current perspectives, safety, and patient counseling. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 589–98.
9. Gambera A, Corda F, Papa R, et al. Observational, prospective, multi-centre study to evaluate the effects of counselling on the choice of combined hormonal contraceptives in Italy – the ECOS (Educational CO-unselling effectS) study. *BMC Womens Health.* 2015; 15: 69. DOI: 10.1186/s12905-015-0226-x
10. Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. *Гинекология.* 2020; 22 (1): 33–7 [Dikke GB. Potrebnosti, ozhidaniia i somneniia u pol'zovatelei gormonal'nykh kontratseptivami. *Gynecology.* 2020; 22 (1): 33–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200044
11. Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dikke GB. Medical abortion in outpatient practice. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
12. Балан В.Е. Постабортная реабилитация – залог успеха повторной беременности. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; 1: 78–81 [Balan VE. Postabortnaia reabilitatsiia – zalog uspekha povtornoii beremennosti. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2011; 1: 78–81 (in Russian)].
13. Van Look PF, Cottingham J. The World Health Organization's safe abortion guidance document. *Am J Public Health.* 2013; 103 (4): 593–6. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301204
14. Российские клинические рекомендации по медикаментозному прерыванию беременности. М., 2015. Режим доступа: [www.ru486.ru/docs/fed.pdf](http://www.ru486.ru/docs/fed.pdf). Ссылка активна на 20.07.2020 [Rossijskie klinicheskie rekomendatsii po medikamentoznomu preryvaniyu beremennosti. Moscow, 2015. Available at: [www.ru486.ru/docs/fed.pdf](http://www.ru486.ru/docs/fed.pdf). Accessed: 20.07.2020 (in Russian)].
15. Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (27): e3825. DOI: 10.1097/MD.0000000000003825
16. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов. *Гинекология.* 2007; 9 (6): 25–8 [Serov VN. Gormonal'naia kontratseptsiia kak metod reabilitatsii posle abortov. *Gynecology.* 2007; 9 (6): 25–8 (in Russian)].
17. Fan GS, Bian ML, Cheng LN, et al. Efficacy and safety of drospirenone-ethinylestradiol on contraception in healthy Chinese women: a multicenter randomized controlled trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009; 44 (1): 38–44 (In Chinese).
18. Barnett C, Dinger J, Minh TD, Heinemann K. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019; 24 (4): 247–50. DOI: 10.1080/13625187.2019.1629412
19. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011; 16 (6): 430–43. DOI: 10.3109/13625187.2011.614029
20. Schultz-Zehden B, Boschitsch E. User experience with an oral contraceptive containing ethinylestradiol 30 mg and drospirenone 3 mg (yasmin(r)) in clinical practice. *Treat Endocrinol.* 2006; 5 (4): 251–6. DOI: 10.2165/00024677-200605040-00006
21. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs.* 1998; 56 (5): 825–33. DOI: 10.2165/00003495-199856050-00007
22. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric.* 2005; 8 (Suppl. 3): 4–12. DOI: 10.1080/13697130500330382
23. Енькова Е.В. Влияние нового перорального контрацептива на метаболизм и состояние сердечно-сосудистой системы. *Медицинский совет.* 2015; 20: 10–3 [En'kova EV. Vliianie novogo peroral'nogo kontratseptiva na metabolizm i sostoianie serdechno-sosudistoi sistemy. *Meditsinskii sovet.* 2015; 20: 10–3 (in Russian)].
24. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты. *Медицинский совет.* 2014; 9: 26–8 [Unanian AL, Arakelov SE, Polonskaia LS, et al. Postabortnaia reabilitatsiia: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. *Meditsinskii sovet.* 2014; 9: 26–8 (in Russian)].
25. Obeid R, Schön C, Wilhelm M, et al. Dietary and lifestyle predictors of folate insufficiency in non-supplemented German women. *Int J Food Sci Nutr.* 2019; 70 (3): 367–76. DOI: 10.1080/09637486.2018.1511686
26. Pedersen W. Abortion and depression: a population-based longitudinal study of young women. *Scand J Public Health.* 2008; 36 (4): 424–8. DOI: 10.1177/1403494807088449
27. Reardon DC. Physical Health of Women After Seeking Abortion Services. *Ann Intern Med.* 2020; 172 (2): 163–4. DOI: 10.7326/L19-0623. PMID: 31958828
28. Filatova S, Gyllenberg D, Sillanmäki L, et al. The Finnish psychiatric birth cohort consortium (PSYCOHORTS) – content, plans and perspectives. *Nord J Psychiatry.* 2019; 73 (6): 357–64. DOI: 10.1080/08039488.2019.1636135
29. Касимова Л.Н., Жилиева Т.В. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств. *Практическая медицина.* 2012; 2: 13–8 [Kasimova LN, Zhiliaeva TV. Rol' folatov v etiologii, patogeneze i lechenii depressivnykh rasstroistv. *Prakticheskaia meditsina.* 2012; 2: 13–8 (in Russian)].
30. Сакевич В.И. От аборта к контрацепции. Демоскоп Weekly. 2016; 687–8. Режим доступа: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0687/demoscope687.pdf> [Sakevich VI. Ot aborta k kontratseptsii. Demoskop Weekly. 2016; 687–688. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0687/demoscope687.pdf> (in Russian)].
31. George L, Mills JL, Johansson AL, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA.* 2002; 288 (15): 1867–73. DOI: 10.1001/jama.288.15.1867

32. Mao YY, Yang L, Li M, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2264. DOI: 10.3390/nu12082264
33. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6 (5): e1000061. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000061
34. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015; 122 (4): 478–90. DOI: 10.1111/1471-0528.13202
35. Best K, Green TJ. Adequate maternal pre-conceptional folate status may reduce the risk of gestational diabetes mellitus. *Evid Based Nurs*. 2020; ebnurs-2019-103157. DOI: 10.1136/ebnurs-2019-103157
36. Li M, Li S, Chavarro JE, et al. Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019; 42 (6): 1034–41. DOI: 10.2337/dc18-2198

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU