

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

CONSILIUM  
MEDICUM

№1 | TOM. 25 | 2023  
VOL.

# Гинекология

журнал для практикующих врачей

## Gynecology

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

Журнал включен в перечень  
изданий, рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

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

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

## Главный редактор журнала

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

## Ответственный секретарь

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

## Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 18 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

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

Коммерческий отдел

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

Мария Данилова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

[m.danilova@omnidocotr.ru](mailto:m.danilova@omnidocotr.ru)

Работа с подписчиками:

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

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдикова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



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

## Editor-in-Chief

### Vera N. Prilepskaya,

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

## Managing Editor

### Andrey A. Kuzemin,

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

## Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФЦ77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA  
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 18 000 copies. Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

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

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

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

All rights reserved. 2023.

## PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

### Sales Department

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

Mariia Danilova  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)  
[m.danilova@omnidocor.ru](mailto:m.danilova@omnidocor.ru)

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

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

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

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

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

Science Editor:  
Elena Naumova

Literary Editors-Proofreaders:  
Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

Design and Layout:  
Sergey Sirotnin

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



# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ

<b>Стратегии консервативного лечения эндометриодных кист яичников</b> Т.А. Макаренко, Д.Е. Галкина, Е.А. Борисова	4
<b>Особенности диагностики синдрома поликистозных яичников</b> Е.Н. Кравченко, Е.Ю. Хомутова, Э.Н. Енгуразова, М.С. Воронцова	11
<b>Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки</b> А.М. Зиганшин, С.В. Кейдар, Р.Ш. Халитова, А.Р. Мулюков, Э.Н. Мухамедьярова	17
<b>The etiopathogenesis of uterine leiomyomas: A review</b> Ola M. Alali, Mikhail I. Churnosov	22
<b>Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию</b> Н.М. Подзолкова, В.Б. Осадчев, О.Л. Глазкова, К.В. Бабков, Ю.В. Денисова	31
<b>Патогенез диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна</b> Е.С. Силантьева, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Е.К. Астафьева	39

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Частота выявления ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска у женщин Кемеровской области</b> Н.В. Артымук, А.В. Бреус, Д.А. Артымук	44
<b>Предикция аденомиоза у больных с миомой матки</b> С.В. Шрамко, В.Н. Зорина, А.Е. Власенко, М.А. Сабанцев	49
<b>Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование</b> Ф.Р. Кутуева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, А.Е. Николаева, А.А. Поромов, О.А. Пустотина	55
<b>Пилотное исследование эффективности внутриматочного безабляционного эрбиевого лазера при подготовке эндометрия к переносу размороженного эмбриона у женщин с неудачами имплантации в анамнезе</b> О.А. Пустотина, А.А. Гашенко, Е.И. Устинова, Е.А. Лишова, А.В. Лопатина, Ж.С. Течиева, З. Визинтин	62
<b>Анемический синдром у женщин репродуктивного возраста в современных клинических реалиях и оценка эффективности fumarate железа в сочетании с фолатами</b> В.Г. Стуров, Н.И. Мельченко, А.С. Балышева	72

## В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

<b>Исторические и современные аспекты аппаратной деструкции эндометрия</b> С.П. Синчихин, Е.В. Костенко, Л.В. Степанян, Е.С. Синчихина	77
<b>Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»?</b> М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов, Ю.Г. Абрамашвили	85
<b>Лапароскопическая коррекция пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: современный взгляд на проблему</b> Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, И.А. Лапина, А.Г. Тянь, Т.Г. Чирвон, Н.В. Глебов, О.В. Кайкова, А.А. Малахова	91
<b>Сексуальная дисфункция – междисциплинарная проблема классической гинекологии</b> Н.М. Подзолкова, Л.В. Сумятина	95
<b>Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дропириенон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста</b> М.Р. Оразов, В.В. Ермаков, Д.С. Новгинов	102
<b>Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией</b> С.П. Синчихин, И.А. Салов, Е.В. Проскурина, Е.С. Синчихина	106

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<b>Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки</b> Е.А. Баклыгина, В.В. Пчелинцев, Е.М. Приступа, А.В. Маркин	112
<b>Возможности использования терлипрессина в акушерско-гинекологической практике: на примере случая неразвивающейся беременности позднего срока, осложненной кровотечением</b> В.Б. Цхай, П.К. Яметов, Ю.С. Распопин, Н.М. Яметова, Г.Н. Полстяная, Д.А. Рябинин	116

# CONTENTS

## REVIEWS

<b>Conservative treatment strategies for endometrioid ovarian cysts</b> Tatyana A. Makarenko, Darya E. Galkina, Elena A. Borisova	4
<b>Diagnostic features of polycystic ovary syndrome</b> Elena N. Kravchenko, Elena Yu. Khomutova, Elmira N. Engurazova, Maria S. Vorontsova	11
<b>Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer</b> Aidar M. Ziganshin, Sergey V. Keidar, Regina Sh. Khalitova, Airat R. Mulyukov, Emiliya N. Muhamedyarova	17
<b>Этиопатогенез миомы матки (обзор)</b> O.M. Alali, M.I. Churnosov	22
<b>The effect of pelvic organ prolapse and various options for its correction on female sexual function</b> Natalia M. Podzolkova, Vasilii B. Osadchev, Olga L. Glazkova, Kirill V. Babkov, Yulia V. Denisova	31
<b>Pathogenesis of dyspareunia associated with pelvic floor dysfunction</b> Elena S. Silantjeva, Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Evgeniia K. Astafeva	39

## ORIGINAL ARTICLES

<b>The incidence of HPV infection of high carcinogenic risk in women of the Kemerovo region</b> Natalia V. Artyumuk, Anastasia V. Breus, Dmitrii A. Artyumuk	44
<b>Prediction of adenomyosis in patients with uterine fibroids</b> Svetlana V. Shramko, Veronika N. Zorina, Anna E. Vlasenko, Maksim A. Sabantsev	49
<b>Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study</b> Flora R. Kutueva, Ruslan I. Glushakov, Natalia I. Tapil'skaya, Alla E. Nikolaeva, Artem A. Poromov, Olga A. Pustotina	55
<b>A pilot study of the intrauterine non-ablative erbium laser effectiveness in the endometrium preparation for cryopreserved embryo transfer in women with a history of implantation failures</b> Olga A. Pustotina, Anfisa A. Gashenko, Elena I. Ustinova, Ekaterina A. Lishova, Anna V. Lopatina, Zhanna S. Techiieva, Zdenko Vizintin	62
<b>Anemia in women of reproductive age in current clinical practice and effectiveness of iron fumarate combined with folate</b> Viktor G. Sturov, Nikolay I. Melchenko, Anastasya S. Balysheva	72

## BEST PRACTICE

<b>Historical aspects and current view for device-based endometrial destruction</b> Sergey P. Sinchikhin, Ekaterina V. Kostenko, Lusine V. Stepanyan, Ekaterina S. Sinchikhina	77
<b>Extrapelvic endometriosis: the mystery of the "black square" or "quintessential classics"?</b> Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov, Yuliya G. Abramashvili	85
<b>Laparoscopic correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a current view of the problem</b> Yulia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Irina A. Lapina, Anatoly G. Tyan, Tatiana G. Chirvon, Nikita V. Glebov, Olesya V. Kaykova, Anastasiya A. Malakhova	91
<b>Sexual dysfunction: an interdisciplinary problem of classical gynecology</b> Natalia M. Podzolkova, Liliana V. Sumyatina	95
<b>Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age</b> Mekan R. Orazov, Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov	102
<b>Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria</b> Sergey P. Sinchikhin, Igor A. Salov, Elena V. Proskurina, Ekaterina S. Sinchikhina	106

## CASE REPORTS

<b>Endometriosis of the surgical scar of the anterior abdominal wall</b> Elena A. Baklygina, Vadim V. Pchelintsev, Eugenia M. Pristupa, Aleksey V. Markin	112
<b>Terlipressin in obstetric and gynecological practice: a case of a missed miscarriage in late pregnancy complicated by bleeding</b> Vitaly B. Tskhay, Pavel K. Yametov, Yuriy S. Raspopin, Natalia M. Yametova, Galina N. Polstyanyaya, Daniil A. Ryabinin	116

# Стратегии консервативного лечения эндометриоидных кист яичников

Т.А. Макаренко, Д.Е. Галкина<sup>✉</sup>, Е.А. Борисова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

## Аннотация

Эндометриоз остается одним из самых актуальных заболеваний в современной гинекологии и представляет собой мультифакторное состояние, при котором происходит разрастание за пределами полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Известно, что одной из наиболее часто диагностируемых форм эндометриоза являются эндометриоидные кисты яичников. Важная особенность клинического течения эндометриоза яичников – его негативное влияние на репродуктивную функцию и рецидивирующий характер заболевания, что создает предпосылки к повторным хирургическим вмешательствам и еще большему повреждению ткани яичников. В связи с этим наиболее актуальной является разработка стратегии долговременного медикаментозного лечения пациенток с эндометриоидными кистами в анамнезе, направленной на предотвращение рецидивов. При этом в качестве терапии 1-й линии для таких пациенток, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, предложена гормонотерапия прогестагенами. Одним из наиболее изученных в клинической практике препаратов с доказанным в ходе многочисленных исследований благоприятным профилем эффективности и безопасности является диенгест. В статье представлен зарубежный и отечественный опыт проведения консервативной терапии среди больных с эндометриоидными кистами в анамнезе при помощи препарата диенгест в аспекте его противорецидивного влияния.

**Ключевые слова:** эндометриома, эндометриоидная киста, диенгест, рецидив эндометриоза, лапароскопическая энуклеация, цистэктомия

**Для цитирования:** Макаренко Т.А., Галкина Д.Е., Борисова Е.А. Стратегии консервативного лечения эндометриоидных кист яичников. Гинекология. 2023;25(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201803

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Conservative treatment strategies for endometrioid ovarian cysts: A review

Tatyana A. Makarenko, Darya E. Galkina<sup>✉</sup>, Elena A. Borisova

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

Endometriosis remains one of the most topical diseases in current gynecology and is a multifactorial condition with an overgrowth of tissue morphologically and functionally similar to the endometrium outside the uterine cavity. One of the most frequently diagnosed forms of endometriosis is endometrioid ovarian cysts. An important feature of the clinical course of ovarian endometriosis is its negative impact on reproductive function and the recurrent nature of the disease, which may require repeated surgeries with even greater damage to the ovarian tissue. Therefore, the development of a long-term drug treatment strategy for patients with a history of endometrioid cysts aimed at preventing recurrences is urgently needed. According to domestic and foreign clinical guidelines, progestagen hormone therapy is recommended as first-line therapy for such patients. One of the most clinically studied drugs with a favorable efficacy and safety profile proven in numerous studies is dienogest. The paper presents the experience of foreign and domestic authors in conservative therapy in patients with a history of endometrioid cysts using dienogest in terms of recurrence prophylaxis.

**Keywords:** endometrioma, endometrioid cyst, dienogest, endometrioma recurrence, laparoscopic enucleation, cystectomy

**For citation:** Makarenko TA, Galkina DE, Borisova EA. Conservative treatment strategies for endometrioid ovarian cysts: A review. Gynecology. 2023;25(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201803

Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, которое характеризуется наличием эктопической эндометриоподобной ткани вне полости матки, что приводит к различным видам тазовой боли и бесплодию [1, 2]. Встречаясь примерно у 10% женщин детородного возраста, эндометриоз приводит

к снижению качества жизни и увеличению затрат на здравоохранение [3]. В связи с этим проблемы своевременной диагностики и рациональной терапии эндометриоза на сегодняшний день являются одними из самых актуальных в гинекологической практике. Индивидуализированный подход, основанный на клинико-анамнестических данных и

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Галкина Дарья Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: dashsemch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7516-5203

Макаренко Татьяна Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: makarenko7777@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2899-8103

Борисова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: borisova2209@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4667-6298

<sup>✉</sup>Darya E. Galkina – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: dashsemch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7516-5203

Tatyana A. Makarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: makarenko7777@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2899-8103

Elena A. Borisova – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: borisova2209@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4667-6298

репродуктивных планах, создает множество терапевтических и хирургических вариантов ведения данной категории больных.

Среди различных форм эндометриоза особое место занимают яичниковые формы заболевания с формированием эндометриодных кист (ЭК) – эндометриом. Эндометриома представляет собой образование кисты в яичнике с эктопической выстилкой из эндометриальной ткани [3–5].

Согласно данным последних исследований распространенность овариальных форм эндометриоза колеблется от 17 до 44% [4, 6], а частота наступления беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), особенно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), у пациенток с эндометриомами значительно ниже, чем у лиц с прочими формами заболевания [7, 8]. Доказано, что основными причинами неудач ЭКО у этих женщин являются следующие факторы: снижение овариального резерва, нарушение эндометриальной рецептивности и низкое качество эмбрионов [9–12].

Предложено множество гипотез относительно механизма развития бесплодия у больных яичниковым эндометриозом. Исследователи предположили, что у женщин с эндометриомами происходит снижение овариального резерва и плотности фолликулов, возможно, из-за усиления окислительного стресса [13]. В результате дальнейших исследований показано, что хирургическая резекция этих кист приводит к снижению овариального резерва [14]. Это подчеркивает тот факт, что вопрос о выборе рациональной тактики лечения эндометриом далек от разрешения, особенно у женщин с бесплодием, которым показаны ВРТ [15, 16].

Патогенез эндометриомы сложен и отличается от такового при других доброкачественных кистах яичников. Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени механизмы развития эндометриоза яичников, а также их морфологические и морфофункциональные характеристики остаются не до конца ясными. Вероятно, отчасти именно с этим связаны причины частого рецидива заболевания и отсутствие эффективности консервативной терапии, в том числе гормональной [12]. Кроме этого, имеется большое количество дискуссионных вопросов относительно морфогенеза эндометриом, гистогенеза так называемых шоколадных кист и их принадлежности к эндометриозу [13, 14, 17–21].

Одной из популярных точек зрения является та, что большинство эндометриом представляет собой псевдокисты, как описано I. Brosens и соавт., а не внутрияичниковые кисты [18, 20].

Интересным является мнение А.И. Давыдова и соавт. (2004 г.), которые считают, что крупные ЭК развиваются часто в ассоциации с функциональными лютеиновыми или фолликулярными кистами, а эндометриомы – это вторичные образования, возникающие при слиянии с функциональными кистами яичников. Также гипотеза этих ученых сводится к тому, что «малые» формы эндометриоза и ЭК яичников диаметром до 30 мм следует отнести к «истинному» (первичному) эндометриозу, а ЭК диаметром свыше 40–50 мм, вероятно, предшествуют ретенционные образования яичников [16]. Все это необходимо учитывать при планировании стратегии долгосрочного ведения пациенток с эндометриомами.

Хирургия обычно является выбором лечения ЭК яичников из-за выраженной клинической симптоматики, проблемы бесплодия и ограничений в профиле эффективности лекарств [14]. Кроме того, эндометриомы часто ассоциированы с глубоким эндометриозом и плохо поддаются медикаментозной терапии. Авторы нового исследования показали,

что только в 2,3% случаев эндометриомы не сопровождались сопутствующими экстраовариальными поражениями или наличием спаек [19]. От общего числа обследуемых больных с эндометриомами (n=1054) у 80,6% (250) пациенток дополнительно выявлен перитонеальный эндометриоз, у 43,2% (134) – глубокий инфильтративный эндометриоз и у 38% (118) – сочетание перитонеального и глубокого инфильтративного эндометриоза.

Медикаментозная терапия может облегчить симптомы или уменьшить размер кисты, но не решает проблему бесплодия [14, 19, 21, 22]. Поэтому в попытке улучшить фертильность внимание уделяется хирургическому лечению.

При этом согласно рекомендациям ESHRE (2022 г.) при проведении операции у женщин с эндометриомой яичников необходимо выполнять цистэктомию вместо дренирования и коагуляции, поскольку именно после цистэктомии снижается вероятность рецидивов заболевания и выраженность боли, связанной с эндометриозом. Однако сохраняется место и для выполнения вапоризации капсулы эндометриомы CO<sub>2</sub>-лазером, но частота ранних послеоперационных рецидивов может быть ниже именно после цистэктомии [1]. Также согласно рекомендациям ESHRE (2022 г.) решение о проведении операции должно приниматься с учетом наличия или отсутствия болевых симптомов, возраста и предпочтений пациентки, истории предыдущих операций, наличия других факторов бесплодия, овариального резерва и предполагаемого индекса фертильности при эндометриозе [1, 23–25].

Необходимо помнить, что во время проведения хирургического лечения неизбежно травмируется и/или иссекается вместе с интимно подлежащей капсулой эндометриомы здоровая ткань яичника, содержащая фолликулы, что, конечно, приводит к снижению овариального резерва. Так, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе [26], включающем результаты 14 проспективных исследований с участием 650 женщин, у которых в различные отрезки времени после операции оценивались уровни антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке и число антральных фолликулов (ЧАФ), показано, что цистэктомия эндометриомы связана со значительным снижением уровня АМГ в сыворотке, но не ЧАФ. По мнению авторов, у женщин с эндометриомой уровни АМГ могут обеспечить более точную оценку риска для ятрогенного истощения овариального резерва.

Ссылаясь на клинические рекомендации по эндометриозу РОАГ (2020 г.) и ESHRE (2022 г.), следует еще раз подчеркнуть необходимость индивидуального подхода к определению показаний к оперативному лечению больных с ЭК с учетом репродуктивных планов пациентки и наличием клинической симптоматики [1, 4].

Особую сложность в определении долговременной стратегии составляет категория женщин с эндометриомами I стадии и размерами образований ≤3 см, а также рецидивирующими формами ЭК. При этом большинство экспертов, рассматривая эндометриоз как пролиферативное заболевание, требующее хирургической тактики ведения, направленной на иссечение патологической ткани, признают оптимальным комбинированный метод терапии, предусматривающий в идеальном варианте одно оперативное вмешательство (радикальное или органосохраняющее), максимально приближенное к моменту реализации репродуктивных планов, с последующей длительной медикаментозной терапией с учетом возраста и репродуктивных планов конкретной пациентки [27].

Несмотря на то что хирургическое вмешательство является стандартной методикой лечения эндометриом, у мно-

гих пациентов в послеоперационном периоде возникают рецидивы с частотой около 21,5% через 2 года и 40–50% после 5-летнего наблюдения [14, 18]. В связи с этим в случае отсутствия послеоперационной медикаментозной терапии от 45 до 55% пациенток нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве через 5–7 лет из-за рецидива эндометриоза [24].

Таким образом, рецидив эндометриомы после хирургического лечения является одним из самых неприятных и сложных аспектов этого состояния. Механизмы, лежащие в основе рецидива заболевания, неясны. Тем не менее принято считать, что есть 2 возможных варианта патогенеза рецидива эндометриомы: рост остаточных поражений после недостаточной циторедукции эндометриозных очагов и формирование очагов *de novo*. Так, согласно G. Bozdogan (2015 г.) рецидив ЭК может быть вызван повторным ростом остаточных поражений или дальнейшим развитием ретроградной менструации после операции [28, 29].

Следует отметить, что в большинстве случаев (88,7%) рецидивы ЭК возникают в ранее прооперированном яичнике [30]. Существует мнение, что если ретроградный заброс содержимого полости матки может приводить к рецидиву эндометриоза брюшины, то эндометриомы могут развиваться из растущего фолликула или желтого тела [31]. Имеется гипотеза, согласно которой в отдельных случаях формирование ЭК может происходить на месте овулировавшего фолликула, поэтому подавление овуляции при применении прогестагенов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРг), но не дидрогестерона, сопровождающееся ингибированием характерного для нее «провоспалительного каскада», может послужить мерой профилактики рецидива заболевания [3].

Рецидив эндометриомы ложится большим физическим и психическим бременем на женщин репродуктивного возраста. Более того, это может увеличить вероятность повторных операций, что считается тесно связанным с преждевременной недостаточностью яичников [29]. L. Muzii и соавт. (2015 г.), S. Ferrero и соавт. (2015 г.) и ряд экспертов сходятся во мнении, что повторная операция по поводу рецидива эндометриомы связана с более высокой потерей ткани яичников и овариального резерва, оцениваемого по АМГ, ЧАФ и объему яичников, по сравнению с первичной операцией [25, 28]. Поэтому крайне важно выявить потенциальные факторы риска рецидива ЭК, что при своевременном назначении противорецидивной медикаментозной терапии может способствовать улучшению результатов лечения.

В результате выполненного в 2021 г. метаанализа D. Jiang и соавт. выявлено, что с рецидивом эндометриомы были в значительной степени связаны следующие факторы риска: возраст на момент операции, уровень СА125, размер кисты, дисменорея, хирургический анамнез, связанный с эндометриозом, предоперационная гормонотерапия, оценка гАСRM, но не двустороннее поражение или сочетание с аденомиозом. Авторы сделали вывод о том, что лечение пациентов с факторами риска рецидива должно предусматривать индивидуализированную схему ведения, включающую обширную хирургию и послеоперационное наблюдение для улучшения прогноза заболевания [31, 32].

Как показали некоторые исследования последних лет, предшествующее лечение ЭК, включая медикаментозное и хирургическое, оказалось значимым фактором риска рецидива эндометриомы [33]. Во-первых, предоперационная медикаментозная терапия приводит к уменьшению размеров очагов эндометриоза, что затрудняет их визуализацию во время операции. Во-вторых, по мнению некоторых авторов,

предыдущее медикаментозное лечение может вызывать эпигенетические изменения в очагах эндометриоза, повышающие вероятность рецидива [34]. Кроме того, пациентки с хирургическим анамнезом по поводу эндометриоза, как и те, кто ранее получал медикаментозное лечение, могут иметь «более агрессивный» тип эндометриомы [35]. Таким образом, для пациенток с ЭК в анамнезе, особенно имеющих факторы риска рецидива, необходима интегрированная стратегия ведения, включающая послеоперационное наблюдение и длительное медикаментозное лечение, для снижения риска рецидива и улучшения прогноза течения заболевания [34].

Итак, все исследователи едины во мнении, что для предотвращения рецидива ЭК после хирургического лечения, а также с целью сохранения овариального резерва и улучшения репродуктивных результатов необходимо длительное медикаментозное лечение [36–39].

Существует гипотеза, что послеоперационное медикаментозное лечение устраняет микроскопические поражения, которые не были идентифицированы или удалены во время операции [27]. Тем не менее относительно точного механизма воздействия послеоперационного лечения до сих пор нет единого мнения. В настоящее время для предотвращения рецидива ЭК применяется множество медикаментозных методов лечения. Некоторые эксперты сообщили, что гормональная терапия (прогестины, а-ГнРГ и т.д.) может снизить риск рецидива у женщин, перенесших операцию по поводу эндометриомы [40–43].

Считается, что применение длительных курсов гормональной терапии, а также своевременная реализация репродуктивных планов с помощью ЭКО играют важную роль в стратегии преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [44–46]. В связи с этим длительное время лидирующую позицию занимали а-ГнРГ, лечебный эффект которых направлен на подавление прогрессирования заболевания [27]. Некоторые эксперты в лапароскопической хирургии полагают, что введение а-ГнРГ перед операцией по поводу эндометриомы способствует уменьшению их объема, снижает глубину инвазии, с чем связана меньшая хирургическая травма яичников и улучшение последующих репродуктивных результатов [47–49].

Однако на сегодняшний день накоплено большое количество данных, основанных на многочисленных исследованиях, о спорных преимуществах предоперационного введения а-ГнРГ. Кроме того, выраженные побочные эффекты этих препаратов, связанные с гипоэстрогенией, ставят под сомнение их преимущества [48, 49]. В связи с этим в новые рекомендации ESHRE (2022 г.) добавлено, что длительное введение а-ГнРГ перед проведением ВРТ для улучшения показателей живорождения у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (сверхдлинный протокол) больше не рекомендуется из-за неясных преимуществ [1].

В последние годы опубликованы многочисленные результаты изучения профиля эффективности лечения эндометриоза при помощи прогестина нового поколения – производного 19-нортестостерона – диеногеста. Результаты недавних исследований, проведенных в основном в Европе и Японии, показали сопоставимый с а-ГнРГ профиль эффективности диеногеста для лечения эндометриоза, включая яичниковые формы заболевания [50]. Эти факты подтверждаются данными M. Takenaka (2015 г.), который сравнил профиль эффективности применения а-ГнРГ и диеногеста в предоперационном периоде у больных с эндометриомами и не получил статистически значимых различий в выраженности купирования тазовой боли, оцениваемой по визуальной аналоговой

шкале до и после применения обеих схем гормонотерапии, при лучшем профиле переносимости диеногеста [51].

Механизм действия диеногеста основан на том, что препарат оказывает локальный эффект, связываясь с рецептором прогестерона и оказывая местное антипролиферативное и противовоспалительное действие на эндометриодные поражения. Также важно и центральное действие, а именно подавление системной секреции гонадотропина, приводящей к снижению уровня эстрогенов в рамках «терапевтического окна» (30–60 пк/мл), диеногест способен оказывать антиангиогенный эффект. Эти свойства отличают диеногест от других прогестинов того же класса [47]. Учитывая хронический характер заболевания, медикаментозное лечение эндометриоза должно сочетать клинический профиль эффективности, а именно облегчение симптомов с приемлемым долгосрочным профилем безопасности [15].

Целью периоперационной гормонотерапии у больных эндометриозом до сих пор считалось снижение боли и облегчение проведения хирургического вмешательства. Однако остается неясным, как влияет гормональная терапия на овариальный резерв после удаления эндометриомы. Исследование А. Муроаки и соавт. [52] показало, что спустя 1 год после хирургического лечения уровни АМГ в крови были значимо выше в группе женщин, получавших диеногест в периоперационном периоде. Более 60% пациенток в этой группе сохраняли >70% от дооперационного уровня АМГ, в то время как этого не наблюдалось ни в одном случае у пациенток, получавших а-ГнРГ ( $p < 0,01$ ). Кроме того, по сравнению с пациентками в группе а-ГнРГ участницы, получавшие диеногест, имели более низкие уровни интерлейкина-6 в конце исследования. Таким образом, диеногест имеет более благоприятный профиль эффективности, чем а-ГнРГ, в отношении сохранения овариального резерва после цистэктомии эндометриомы. Полученные результаты в пользу диеногеста по сравнению с аГнРГ позволяют предположить, что это может быть связано с его противовоспалительным влиянием, поскольку сохраняющийся после операции высокий воспалительный ответ помимо неизбежного удаления «здоровой» ткани яичника во время операции может служить дополнительной причиной снижения овариального резерва.

По мнению L. Gemmell (2017 г.) и M. Kitajima (2014 г.), а также многих зарубежных и отечественных экспертов, при назначении гормональной терапии диеногестом в течение не менее 6 нед после операции по удалению эндометриомы наблюдается значительное снижение частоты рецидивов и болевых ощущений в течение 1 года после операции. При этом рекомендуется рассмотреть и обсудить гормонотерапию с пациентками, не планирующими беременность сразу после операции, на более длительный период [48, 49].

Интересным представляется исследование А. Chandra и соавт. (2018 г.), которые на примере 203 пациенток с перенесенной лапароскопической или роботизированной операцией по поводу эндометриомы яичников изучили профиль эффективности и безопасности длительного послеоперационного применения диеногеста в дозе 2 мг/сут [50]. Сроки наблюдения составили  $30,2 \pm 20,9$  мес после операции. При этом никаких серьезных нежелательных явлений или побочных эффектов не зарегистрировано, а рецидивирующие эндометриомы диагностированы у 3 (1,5%) женщин. У этих пациенток во время предшествующей операции диагностированы билатеральные и мультилокулярные эндометриомы в сочетании с IV стадией эндометриоза по классификации

гASRM. Всем этим больным повторная операция не проводилась. У двух женщин на фоне последующего лечения диеногестом размеры рецидивирующих эндометриом уменьшились в течение 6 мес. Третья пациентка направлена на ВРТ. Данное исследование показало, что диеногест имеет хороший профиль переносимости и безопасности при длительном применении в качестве профилактики рецидива эндометриомы яичников после операции, что исключало потенциальную необходимость повторного хирургического вмешательства.

Эти результаты сопоставимы с исследованием P. Vercellini и соавт., которые сообщили, что в группе больных с непрерывным приемом диеногеста после операции по поводу эндометриомы случаев рецидива заболевания не наблюдалось, тогда как в группе больных, принимавших а-ГнРГ, отмечено 25% рецидивов, у больных, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК)\*, – 55,5%. Аналогичные результаты получены P. Vercellini и соавт. (2010 г.), которые указывают на высокую частоту рецидивов ЭК при использовании в качестве послеоперационной гормонотерапии КОК\*, – до 55% после прекращения приема препаратов [53].

Кардинально новым подходом, на наш взгляд, представляется ретроспективное исследование Д.В. Гусева и соавт. (2020 г.), которые провели длительное наблюдение 122 пациенток после лапароскопии с удалением ЭК яичников. Пациентки были распределены на 3 группы в соответствии с проводимым послеоперационным лечением: диеногест – оригинальный препарат Визанна ( $n=56$ ), КОК\* ( $n=13$ ) или а-ГнРГ ( $n=11$ ), группу сравнения составили 42 женщины, не получавшие гормонотерапию. На фоне гормонального лечения общая частота рецидивов эндометриом составила 3,75%, среди не получавших терапию – 38,1%. Среди пациенток, принимавших диеногест, средняя продолжительность приема которого составила примерно 13 мес, рецидивов ЭК не отмечено, а через 3 года после отмены диеногеста частота рецидивов ЭК достигла 24%. Это было в 2–3 раза ниже в сравнении с группами пациенток, получавших КОК\* и а-ГнРГ, где частота рецидивов после 3 лет отсутствия терапии достигала 50 и 64% соответственно. Полученные авторами результаты указывают на то, что частота рецидивов после отмены гормонотерапии увеличивается прогрессивно. При этом наиболее низкая вероятность рецидива отмечается в случае предшествующего приема диеногеста. Это еще раз не только подтверждает необходимость проведения противорецидивной терапии гестагенами у больных с ЭК яичников, но и определяет целесообразность их длительного приема [54].

Особую актуальность приобретает разработка рациональной стратегии лечения эндометриом у подростков и женщин раннего репродуктивного возраста. В качестве терапии после хирургического вмешательства у этих женщин по поводу эндометриоза и эндометриомы яичника диеногест также показал благоприятный профиль эффективности, по данным систематического обзора и метаанализа 2020 г., при длительности наблюдения от 29 до 36 мес [52]. Перечисленные эффекты в совокупности с доступностью и хорошей переносимостью терапии диеногестом делают его средством для длительного лечения эндометриоза с раннего репродуктивного возраста. Кроме того, нужно подчеркнуть, что в инструкции к назначению диеногеста 2 мг (оригинальный препарат Визанна) указано, что терапию эндометриоза можно проводить у подростков после наступления менархе (с 12 лет) [42].

\*КОК не зарегистрированы для лечения эндометриоза в РФ.

Ссылаясь на рекомендации ESHRE (2022 г.), следует подчеркнуть, что после хирургического лечения эндометриоза яичников у женщин, не стремящихся к реализации репродуктивных планов, врачам рекомендуется предложить пациенткам длительное гормональное лечение для вторичной профилактики рецидива эндометриоза и связанных с эндометриозом сопутствующих симптомов (сильная рекомендация), поскольку гормонотерапия не оказывает негативного влияния на фертильность и может улучшить непосредственный результат операции при наличии болевого синдрома [1].

## Заключение

Приведенные нами данные отечественных и зарубежных исследований иллюстрируют возможности гормонотерапии диеногестом как противорецидивной терапевтической стратегии в группе женщин с хирургическим лечением ЭК в анамнезе, так и среди пациенток, уже имеющих рецидив эндометриоза. Представленная нами консервативная тактика ведения этой категории больных подкреплена опытом мировых экспертов, которые подчеркивают благоприятные отсроченные результаты долговременной медикаментозной схемы лечения с использованием диеногеста [55–59].

Прогрессивное увеличение частоты рецидивов ЭК яичников после отмены гормонотерапии свидетельствует о необходимости проведения максимально длительных курсов лечения при незаинтересованности женщины в беременности или отсроченном ее планировании при условии достаточного овариального резерва или наличия сохраненного генетического материала.

Несомненно, роль гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза трудно переоценить, поскольку она обладает доказанным профилем эффективности и безопасности, служит профилактикой рецидивов и прогрессирования заболевания, снижает риск выполнения повторного оперативного вмешательства [27]. Однако основным условием, определяющим успех в наступлении желанной беременности и поддержании качества жизни пациенток с эндометриозом, является индивидуализированный подход с оценкой возраста, репродуктивных планов и данных анамнеза.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании «Байер». Компания «Байер» и ее сотрудники не принимали участия в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участия в написании и редактировании текста статьи. Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The article was supported by Bayer. The Bayer company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The authors declare the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.А. Макаренко – концепция, дизайн и редактирование статьи; Т.А. Макаренко, Д.Е. Галкина, Е.А. Борисова – написание статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. TA Makarenko – concept, design and editing of the article; TA Makarenko, DE Galkina, EA Borisova – article writing.

**Источник финансирования.** Статья опубликована при поддержке компании «Байер».

**Source of funding.** This article is published with the support of Bayer.

MA-M\_VIS-RU-0017-1

## Литература/References

1. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022, 192 p.
2. Surrey ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes. *Semin Reprod Med.* 2013;31:154-63.
3. 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
4. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii. 2020 (in Russian)].
5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12.
6. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, et al. Management of endometriomas. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):25-30. DOI:10.1055/s-0036-1597126
7. Stern JE, Luke B, Tobias M, et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 2015;103:1438-45.
8. Cohen J, Ziyat A, Naoura I, et al. Effect of induced peritoneal endometriosis on oocyte and embryo quality in a mouse model. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:263-70.
9. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril.* 2014;101:1031-7.
10. Gater A, Taylor F, Seitz C, et al. Development and content validation of two new patient-reported outcome measures for endometriosis: the Endometriosis Symptom Diary (ESD) and Endometriosis Impact Scale (EIS). *J Patient Rep Outcomes.* 2020;4:13.
11. Ruan HC, Zhu XM, Luo Q, et al. Ovarian stimulation with GnRH agonist, but not GnRH antagonist, partially restores the expression of endometrial integrin beta3 and leukaemia-inhibitory factor and improves uterine receptivity in mice. *Hum Reprod.* 2006;21:2521-9.
12. Печеникова В.А., Костючек Д.Ф., Дурасова Е.Н. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010;59(5):110-7 [Pechenikova VA, Kostuchek DF, Durasova EN. Kliniko-morfologicheskie i morfofunktsional'nye osobennosti endometriozia iaichnikov. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2010;59(5):110-7 (in Russian)].
13. Sanchez AM, Viganò 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. *Human Reproduction Update.* 2014;20(2):217-30.
14. Garcia-Velasco A, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009;24(3):496-501.
15. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, et al. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:1043-57. DOI:10.1007/s00404-017-4640-1
16. Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Пашков В.М. Аспирационное лечение эндометриозных кист яичников: за и против. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2004;3(3):88-90 [Davydov AI, Strizhakov MA, Pashkov VM. Aspiracionnoe lechenie endometrioidnyh

- kist yaichnikov: za i protiv. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004;3(3):88-90 (in Russian)].
17. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., и др. Клинико-патогенетические особенности эндометриоидных поражений яичников: возможности прогнозирования и профилактики рецидивов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(1):18-23 [Sidorova IS, Unanyan AL, Kogan EA. Clinicopathogenetic specificity of endometrioid ovarian affection: possibilities of prognosing and preventing relapses. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2007;6(1):18-23 (in Russian)].
  18. Brosens I, Puttemans P, Gordts S, et al. Early stage management of ovarian endometrioma to prevent infertility. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(4):309-14.
  19. Piriyeve E, Schiermeier S, Römer T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:20-4.
  20. Viganò P, Somigliana E, Gentilin D, et al. Back to the original question in endometriosis: implantation or metaplasia? *J Endometr*. 2009;1(1):1-8. DOI:10.1177/228402650900100102
  21. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril*. 2002;78(4):665-78. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03233-8
  22. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, et al. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1991;77(3):421-4.
  23. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1070-4.
  24. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1285-92.
  25. Muzii L, Achilli C, Lecce F, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril*. 2015;103(3):738-43.
  26. Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, et al. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):33-51. DOI:10.1016/j.ajog.2021.06.102
  27. Ferrero S, Scala C, Racca A, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a casecontrol study. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1236-43.
  28. Bozdag G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):693-99. DOI:10.2217/whe.15.56
  29. Strygina VA, Solomatina AA, Bulatova LS, et al. Recurrence of ovarian endometriosis. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(6):29-33 [Strygina VA, Solomatina AA, Bulatova LS, et al. Recurrence of ovarian endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(6):29-33 (in Russian)].
  30. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril*. 1999;72:852-6. DOI:10.1016/s0015-0282(99)00367-2
  31. Jiang D, Zhang X, Shi J, et al. Risk factors for ovarian endometrioma recurrence following surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304:589-98. DOI:10.1007/s00404-021-06129-0
  32. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*. 2010;93(3):716-21. DOI:10.1016/j.fertn.stert.2008.10.018
  33. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O, et al. Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(6):581-5. DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01409.x
  34. Liu X, Yuan L, Shen F, et al. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1411-20. DOI:10.1097/01.AOG.0000265215.87717.8b
  35. Sanchez A, Viganò P, Somigliana E. 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.
  36. Sung HK, Seok KS. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1515-22. DOI:10.1177/1933719118779733
  37. Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril*. 2015;104(3):655-64.e651.
  38. Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2015;7(2):63-7.
  39. Zheng Q, Mao H, Xu Y, et al. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(1):201-7. DOI:10.1007/s00404-016-4085-y
  40. Johnson NP. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Hum Reprod Update*. 2000;6(3):259-67.
  41. 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
  42. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, et al. Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503-10. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.007
  43. Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70. DOI:10.1080/13625187.2018.1550576
  44. Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., и др. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе. *Медицинский алфавит*. 2017;1(3):12-5 [Balan VE, Orlova SA, Titchenko YuP, et al. Safety of prolonged use of dienogest (Visanne) with endometriosis. *Medical Alphabet*. 2017;1(3):12-5 (in Russian)].
  45. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, et al. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*. 2008;23:1526-30.
  46. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD004635.
  47. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril*. 1994;62:63-6.
  48. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 2014;101:1031-7.
  49. Gemmel LC, Webster KE, Kirtley S. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23:481-500.
  50. Chandra A, Rho AM, Jeongm 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
  51. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1234-9.
  52. Muraoka A, Osuka S, Yabuki A, et al. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):179. DOI:10.1186/s12958-021-00866-2
  53. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010;21:259-65.
  54. Гусев Д.В., Прилуцкая В.Ю., Чернуха Г.Е. Рецидивы эндометриоидных кист яичников и возможные пути их снижения. *Гинекология*. 2020;22(3):34-8 [Gusev DV, Prilutskaia VY, Chernukha GE. Recurrence of endometrioid ovarian cysts and possible ways to its reduce. *Gynecology*. 2020;22(3):34-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200144

55. Хащенко Е.П., Сивиринова А.С., Уварова Е.В. Современные принципы консервативного лечения эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте. *Акушерство и гинекология*. 2022;1:31-41 [Khashchenko EP, Sivirinova AS, Uvarova EV. Sovremennye printsipy konservativnogo lecheniia endometriioza v rannem reproduktivnom vozraste. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;1:31-41 (in Russian)].
56. Крутова В.А., Наумова Н.В., Болдовская Е.А. Хирургическое лечение эндометриом яичников в условиях интраоперационной эхографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(1):49-58 [Krutova VA, Naumova NV, Boldovskaia EA. Khirurgicheskoe lechenie endometriom iaichnikov v usloviakh intraoperatsionnoi ekhografii. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2020;27(1):49-58 (in Russian)].
57. Дубинская Е.Д., Дутов А.А. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриомами. *Тенденции развития науки и образования*. 2018;42(4):52-6 [Dubinskaia ED, Dutov AA. Otdalennye rezul'taty lecheniia besplodiia u patsientok s endometriomami. *Tendentsii razvitiia nauki i obrazovaniia*. 2018;42(4):52-6 (in Russian)].
58. Аскеров А.А., Сатыбалдиева А.Ж., Бозгорпоева Б.Б. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2017;17(7):7-10 [Askerov AA, Satybaldieva AZh, Bozgorpoeva BB. Differentsirovannyi podkhod v diagnostike i lechenii endometriioza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavianskogo universiteta*. 2017;17(7):7-10 (in Russian)].
59. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Попова О.С. Эндометриома: новая парадигма диагностики и лечебной тактики. *Проблемы репродукции*. 2019;25(6):78-85 [Gasparian SA, Vasilenko IA, Popova OS. Endometrioma: novaia paradigma diagnostiki i lechebnoi taktiki. *Problemy reproduksii*. 2019;25(6):78-85 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности диагностики синдрома поликистозных яичников

Е.Н. Кравченко<sup>✉1</sup>, Е.Ю. Хомутова<sup>1</sup>, Э.Н. Енгуразова<sup>2</sup>, М.С. Воронцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Многопрофильный центр современной медицины "Евромед"», Омск, Россия

## Аннотация

В настоящее время критерии диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) рассматриваются с акцентом на стратификацию подтипов по метаболическим особенностям. В дальнейшем от выявленного подтипа пересматриваются варианты лечения в соответствии с целью ведения: облегчение симптомов гиперандрогении, регуляция менструаций и восстановление фертильности. Особенности диагностики СПКЯ, в том числе ультразвуковые, имеют значение для постановки диагноза. Считается, что в будущих исследованиях в центре внимания должны оказаться акценты, направленные на изучение последствий для здоровья женщин в постменопаузе с СПКЯ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, ультразвуковые диагностические критерии

**Для цитирования:** Кравченко Е.Н., Хомутова Е.Ю., Енгуразова Э.Н., Воронцова М.С. Особенности диагностики синдрома поликистозных яичников. Гинекология. 2023;25(1):11–16. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201761

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Diagnostic features of polycystic ovary syndrome: A review

Elena N. Kravchenko<sup>✉1</sup>, Elena Yu. Khomutova<sup>1</sup>, Elmira N. Engurazova<sup>2</sup>, Maria S. Vorontsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Clinical and Diagnostic Center "Ultramед", Omsk, Russia;

<sup>3</sup>Multidisciplinary Center of Modern Medicine "Euromed", Omsk, Russia

## Abstract

Currently, the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (PCOS) are focused on the stratification of subtypes by metabolic features. Depending on the identified subtype, treatment options are revised following the management goal: improvement of the hyperandrogenism symptoms, menstruation regulation, and fertility recovery. The PCOS diagnostic features, including ultrasound pattern, are essential for the diagnosis. Future studies should focus on the health effects of postmenopausal women with PCOS.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, ultrasound diagnostic criteria

**For citation:** Kravchenko EN, Khomutova EYu, Engurazova EN, Vorontsova MS. Diagnostic features of polycystic ovary syndrome: A review. Gynecology. 2023;25(1):11–16. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201761

**С**индром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное генетическими и эпигенетическими факторами. В то же время существует мнение, что СПКЯ – полифакториальное системное воспалительное дисрегуляторное стероидное состояние, аутоиммунное заболевание, проявляющееся в значительной степени из-за неправильного образа жизни [1]. Клинические проявления данного синдрома за-

висят от возраста и периода жизни женщины, а также свои особенности имеют диагностические и лечебные мероприятия. Это связано с тем, что СПКЯ проявляется комплексом репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [2]. Из-за репродуктивных нарушений синдром сопровождается бесплодием; эндокринные нарушения сопряжены с нарушениями углеводного обмена, клинически проявляющимися сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кравченко Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: kravchenko.en@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9481-8812

Хомутова Елена Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: elenahomutova68@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9508-2202

Енгуразова Эльмира Наильевна – врач ультразвуковой диагностики Клинико-диагностического центра «Ультрамед». E-mail: elichkalav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9605-4924

Воронцова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ООО «Многопрофильный центр современной медицины "Евромед"». E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1791-1375

<sup>✉</sup>Elena N. Kravchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: kravchenko.en@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9481-8812

Elena Yu. Khomutova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: elenahomutova68@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9508-2202

Elmira N. Engurazova – Doctor of Ultrasound Diagnostics, Clinical and Diagnostic Center "Ultramед". E-mail: elichkalav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9605-4924

Maria S. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Center of Modern Medicine "Euromед". E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1791-1375

Гиперандрогенная дерматопатия выражается в виде акне, гирсутизма, алопеции. В более позднем возрасте наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, присоединяются гиперпластические процессы эндометрия. Нарушения психологического статуса в виде депрессивных состояний, тревожных расстройств, резких изменений настроения могут сопровождать синдром на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. В позднем репродуктивном периоде могут сформироваться злокачественные заболевания, что в большей степени связано с наличием у ряда пациенток с СКПЯ ожирения [3–7].

Единой концепции патогенеза и этиологии СКПЯ в настоящее время не существует. В то же время в патогенезе синдрома выделяют изменения в разных отделах нейроэндокринной системы, при этом нарушения, происходящие в этих отделах, могут стать триггером для формирования выраженных признаков заболевания. Эти изменения могут начать старт на любом уровне гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также надпочечников и периферических инсулинозависимых тканей.

Распространенность СКПЯ составляет 8–21% [8]. СКПЯ является широко распространенным заболеванием, представляющим собой единственное наиболее распространенное эндокринно-метаболическое расстройство у женщин репродуктивного возраста [9–11].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра СКПЯ относят к коду дисфункции яичников (E28): E28.2 – синдром поликистоза яичников. Европейское общество репродукции и эмбриологии человека и Американское общество репродуктивной медицины выделяют критерии СКПЯ: олигооовуляция, гиперандрогемия (проявляющаяся клинически или биохимически), поликистозная морфология яичников по данным сонографического исследования. При наличии любых двух из трех основных критериев определяется определенный вид (фенотип) СКПЯ [2, 12]. Клиницисты должны четко обозначать фенотип пациента при постановке диагноза СКПЯ [9].

Несмотря на существующее мнение о том, что СКПЯ может быть сложным мультигенным заболеванием с сильными эпигенетическими и экологическими влияниями, включая факторы питания и образа жизни, синдром часто ассоциируется с абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, ожирением, нарушением обмена веществ и сердечно-сосудистыми факторами риска [13].

Хотя многочисленные исследования посвящены СКПЯ, основные патофизиологические механизмы этого заболевания остаются неясными. Существует концепция, что митохондрии играют ключевую роль в производстве энергии, и дисфункция митохондрий на клеточном уровне может повлиять на системный метаболический баланс. Недавнее широкое признание функциональных митохондриальных нарушений в качестве коррелирующего фактора многочисленных заболеваний привело к предположению, что аномальные митохондриальные метаболические маркеры связаны с СКПЯ. Исследования, проведенные в последние несколько лет, подтвердили, что повышенный окислительный стресс связан с прогрессированием и связанными с ним осложнениями СКПЯ, а также доказали взаимосвязь между другими митохондриальными дисфункциями и СКПЯ [14].

Диагностика СКПЯ основана на результатах клинических проявлений: гиперандрогенной дерматопатии; лабораторных данных, указывающих на гиперандрогемию; анамнестической оценке менструальной, овуляторной функции; морфологическом строении яичников, которое определяют с помощью сонографического исследования. Разные подхо-

ды к диагностике синдрома могут несколько различаться в зависимости от возрастного периода жизни женщины. У юных девушек-подростков СКПЯ может быть заподозрен при наличии клинических симптомов гиперандрогении и нарушений менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии почти не принимаются во внимание. В целом СКПЯ представляет собой особую диагностическую проблему у подростков, поскольку нормальные пубертатные изменения могут проявляться сходным фенотипом [15]. Таким образом, применение взрослых критериев приводит к гипердиагностике СКПЯ у подростков [16].

Другие авторы считают, что диагностика и лечение СКПЯ несложны, требуют только разумного применения нескольких хорошо стандартизированных диагностических методов и соответствующих терапевтических подходов к гиперандрогении, последствиям дисфункции яичников и связанным с ней метаболическим нарушениям [13].

Особенно хорошо должны быть известны диагностические критерии сопутствующей патологии СКПЯ, которая может возникать чаще, чем в общей популяции, а также являться следствием синдрома. Женщины с СКПЯ подвержены повышенному риску непереносимости глюкозы и СД 2-го типа; стеатозу печени и метаболическому синдрому; гипертензии, дислипидемии, тромбозу сосудов, нарушению мозгового кровообращения; риску развития артериальной гипертензии; бесплодию и акушерским осложнениям; атипичной или карциноме эндометрия и, возможно, злокачественным новообразованиям яичников; расстройствам настроения и психосексуальным расстройствам [9]. Также важно при определении тактики ведения пациентки рассматривать разные фенотипы по отдельности, поскольку они могут требовать разного лечения, которое будет иметь разные последствия [17].

Традиционно при обследовании пациенток с подозрением на СКПЯ проводятся тщательная детализация жалоб, сбор анамнеза и физикальное обследование, оценка наличия гирсутизма, ультразвуковое исследование яичников и гормональное тестирование для подтверждения гиперандрогении и олигооовуляции по мере необходимости, а также для исключения сходных или имитирующих расстройств [9]. На основании пока еще относительно небольшого количества исследований можно наблюдать повышенную распространенность различных психических расстройств у женщин с СКПЯ. К ним относятся депрессия, генерализованное тревожное расстройство, расстройства личности, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности и расстройства пищевого поведения. Биполярное аффективное расстройство, шизофрения и другие психотические расстройства у пациенток с СКПЯ также встречаются чаще, чем в общей популяции. Более высокая распространенность психических расстройств у пациентов с СКПЯ, особенно депрессивных и тревожных расстройств, может быть обусловлена как гиперандрогемией, так и возникающими соматическими симптомами [18].

При проведении общего осмотра и выявлении симптомов гиперандрогенной дерматопатии (акне, значительный рост волос на туловище, лице, наоборот, выпадение волос на голове) проводят расчет гирсутичного числа для оценки уровня выраженности оволосения по измененной шкале Ферримана-Голлвея [8, 12, 19, 20]. Чаще всего чрезмерное оволосение имеется при классическом фенотипе синдрома и встречается у 75% пациенток. О гирсутизме, как правило, свидетельствует повышенное число баллов (более 4) при подсчете по упомянутой шкале, в то же время необходимо учитывать расовые особенности оволосения организма [2]. Выражен-

ность оволосения при СПКЯ не всегда связана с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови. Большее оволосение иногда определяется при небольшом увеличении уровня андрогенов, а выраженное увеличение показателей не всегда сопровождается значительным оволосением тела. Отсутствие корреляции между показателями гормонов и степенью выраженности оволосения связано с различной индивидуальной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам.

При предъявлении жалоб на появление угревой сыпи, значительное выпадение волос требуется консультация дерматолога для выявления причины гиперандрогенной дерматопатии [20, 21]. В то же время на сегодняшний день не существует валидированных шкал для определения уровня тяжести угревых высыпаний, существующая шкала Людвига используется для выявления уровня выраженности облысения в области головы. Появление угрей и облысения не является надежным маркером повышенного содержания андрогенов в сыворотке крови. У девушек-подростков в качестве надежного симптома гиперандрогенемии рассматриваются только выраженные угревые высыпания.

При общем осмотре у больных может быть выявлен черный акантоз [21–23], относящийся к клиническим признакам инсулинорезистентности (ИР) у больных с СПКЯ. Признаками черного акантоза считают папиллярные и пигментные дистрофические изменения кожи в виде небольших локальных участков темно-бурой гиперпигментации в области складок, которые располагаются чаще в районе шеи, нередко – в месте подмышечных впадин и паха. При гистологическом исследовании таких участков выявляется гиперкератоз или папилломатоз.

Больным с предполагаемым диагнозом СПКЯ необходимо измерять рост, массу тела, подсчитывать индекс массы тела (ИМТ) для распознавания избыточной массы или какой-либо степени ожирения [2, 23–26].

Увеличение ИМТ при СПКЯ наблюдается чаще, чем в целом в популяции, что в значительной мере, в частности в 4 раза, увеличивает риск СД 2-го типа [26, 27]. Ожирение при СПКЯ является дополнительным фактором риска формирования болезней сердца и сосудов, а также фактором, приводящим к повышенному риску развития рака эндометрия (встречается во много раз чаще по сравнению с женщинами без СПКЯ). Ожирение является также усугубляющим фактором формирования депрессивных и тревожных состояний; фактором, влияющим на рождаемость и адекватную эффективность при восстановлении репродуктивной функции; фактором, влияющим на акушерские и перинатальные исходы. Также немаловажным исследованием является измерение окружности талии (ОТ) для определения абдоминального (висцерального) ожирения [24–26]. Если жировая ткань распределяется по мужскому типу, сопряженному в большей степени со значительным риском функциональных углеводных нарушений и формированием сердечно-сосудистых болезней, у пациенток отмечается ОТ более 80 см [28]. Больные с СПКЯ чаще имеют абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическими заболеваниями. Распределение жировой ткани в области живота в большей степени коррелирует с ИР. Определение ОТ в сантиметрах является информативным и простым антропометрическим методом, позволяющим предположить наличие метаболической дисфункции, поскольку этот показатель прямо связан с объемом жировой ткани, располагающейся в области живота.

Синдром обструктивного апноэ сна, как правило, выявляется у пациенток, имеющих ожирение, и проявляется

храпом, дневной сонливостью, повышенной утомляемостью. Это дает основание направлять женщину на полисомнографию в условиях специализированных учреждений [2]. Большое значение для оценки долговременных факторов риска придает оценке риска сердечно-сосудистых болезней у женщин с данным синдромом. При ежегодном динамическом наблюдении за пациентками измеряют артериальное давление, при появлении жалоб кратность наблюдения за состоянием женщины назначает терапевт или кардиолог в зависимости от результатов обследования [2, 29–33].

Оценка липидного профиля вначале проводится по биохимическому анализу крови, в дальнейшем при выявлении нарушений липидного обмена с помощью биохимического скрининга и в связи с повышенным риском заболеваний сердца и сосудов частота, кратность в динамике и объем исследований зависят от выявленной у женщины патологии [2, 29–33]. Показаниями к назначению исследования триглицеридов в комплексе анализов липидного профиля являются диагностика первичных и вторичных нарушений метаболизма липидов, оценка риска атеросклероза и его осложнений.

По показаниям назначают скрининговое обследование при имеющихся определенных жалобах и в случаях тревожных и депрессивных нарушений у больных с СПКЯ в связи с повышенным риском формирования таких изменений [2, 32–37].

Лабораторные исследования заключаются в оценке уровней гормонов. При подозрении на СПКЯ, в частности если есть проявления гирсутизма, ановуляции, аменореи, олигоменореи, в первую очередь исследуют уровень свободного тестостерона в крови, подсчитывают индекс свободных андрогенов (ИСА) [2, 3, 38–40]. Значительная часть циркулирующего в крови тестостерона находится в соединении с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), меньшая – с альбумином, хотя является преимущественно легко освобождающейся и биологически доступной, и лишь малая часть тестостерона находится в свободной форме. При изменении количества транспортных белков это отношение может измениться, в связи с этим в дополнение к определению общего тестостерона назначают исследование уровня указанного глобулина. ИСА является показателем отношения общего тестостерона к ГСПГ, при этом применяют следующую формулу:  $ИСА = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПГ (нмоль/л)}} \times 100$ . Физиологическим значением ИСА у женщин детородного возраста является значение от 0,8 до 11%. Для подтверждения биохимической гиперандрогенемии у больных с подозрением на СПКЯ рекомендованы жидкостная хроматография или газовая хроматография с масс-спектрометрией, а также радиоиммунологическое исследование с экстракцией органическими растворителями с дальнейшей хроматографией [2, 3, 38–41]. При этом нежелательны к применению прямые методы определения свободного тестостерона [2, 3, 38–41]. Вспомогательным критерием биохимической гиперандрогенемии считается определение дегидроэпиандростерона-сульфата. Как правило, этот гормон исследуют у женщин в тех наблюдениях, где уровни общего и свободного тестостерона не повышены, хотя эти критерии дают лишь относительную информацию для распознавания СПКЯ. Если женщина с СПКЯ принимает комбинированные оральные контрацептивы или другие гормоносодержащие препараты, оценка биохимической гиперандрогенемии может показать ложные результаты [2, 3, 38–41]. В таких случаях следует отменить указанные препараты на 3 мес. Современная гормональная контрацепция определяет новое качество жизни

современной женщины, назначается при гинекологических заболеваниях и синдромах, позволяет сохранить репродуктивное здоровье и в определенных обстоятельствах даже увеличить продолжительность жизни. Именно поэтому применение современных гормональных контрацептивов с лечебной и профилактической целью у женщин, не нуждающихся в контрацепции, в настоящее время рассматривается как прогрессивное направление в гинекологии и репродуктологии [42], и с этой целью женщины с СПКЯ часто принимают комбинированные оральные контрацептивы.

Для выявления углеводных нарушений изучают гликемический статус пациенток с СПКЯ, при этом обязательно определяют уровень глюкозы натощак, исследуют пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) или уровень гликированного гемоглобина. Назначается 2-часовой пероральный ГТТ при наличии ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, гипергликемии, нарушении толерантности к углеводам, гестационном диабете при предыдущей беременности, осложненном наследственном анамнезе по СД [2, 3, 38–41]. Чаще всего показанием к проведению перорального ГТТ у пациенток с СПКЯ являются обследование на прегравидарном этапе. Есть мнение о необходимости проведения исследований по диагностике нарушений углеводного обмена в динамике через 1–3 года. Также непопулярным считается рутинное исследование уровня иммунореактивного инсулина плазмы крови у больных с подтвержденным СПКЯ. В то же время непрямую оценку ИР проводят с помощью определения индекса НОМА и индекса Саго [2, 43–48].

Без особых показаний не назначают определение количественного значения антимюллера гормона [2]. Для подтверждения овуляторной дисфункции у пациенток детородного возраста исследуют прогестерон на 6, 8-й день после овуляции [2]. При имеющихся регулярных менструальных циклах применяется оценка овуляторной функции яичников по результатам эхографического исследования яичников и других репродуктивных органов на 21–22-й день от начала менструального цикла. В течение менструального цикла секреция прогестерона начинает возрастать в предовуляторном периоде, достигая максимума в середине II фазы. Концентрация его возвращается к исходному уровню в конце цикла, данное резкое падение концентрации прогестерона вызывает менструальное кровотечение. Уровень прогестерона менее 3 нг/мл в середине прогестероновой фазы дает основание предполагать, что овуляция в данном цикле отсутствовала. Если показатель прогестерона составляет ниже 10 нг/мл или же сумма уровня прогестерона в 3 последующих друг за другом менструальных циклах менее 30 нг/мл, то это говорит о недостаточности II фазы.

Предыдущие исследования показали, что субклинические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, такие как показатели кальция в коронарных артериях, С-реактивный белок, толщина интима-медиа сонных артерий и дисфункция эндотелия, с большей вероятностью будут повышены у женщин с СПКЯ. Хотя связь между СПКЯ и кардиометаболическими нарушениями хорошо установлена, не совсем ясно, связан ли СПКЯ с субклиническими и клиническими сердечно-сосудистыми болезнями независимо от этих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [49].

Среди инструментальных диагностических исследований СПКЯ ведущим является проведение ультразвукового исследования органов малого таза [2, 50]. Применяют следующие ультрасонографические критерии поликистозных яичников: с использованием трансвагинальных датчиков с 8 МГц – наличие более 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике или увеличение объема любого яичника более 10 см<sup>3</sup>

(при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов), с меньшими разрешающими характеристиками сонографического аппарата или при исследовании трансабдоминальным датчиком – увеличение объема любого яичника более 10 см<sup>3</sup>. Если во время проведения исследования выявляются признаки желтого тела, кист, доминантных фолликулов, следующее сонографическое исследование назначается после спонтанной или индуцированной менструации.

У подростков с подозрением на СПКЯ в течение 8 лет после наступления менархе не применяют сонографические признаки поликистозных яичников как диагностический критерий в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте [2, 51].

Особенностью диагностики СПКЯ при сонографическом исследовании является применение трансвагинального доступа у женщин, живущих половой жизнью, при имеющемся менструальном цикле в фолликулярной фазе, а при аменорее – после менструации, вызванной применением прогестерона (проба с прогестероном) [2, 51].

К иным диагностическим исследованиям относят определение ановуляции и распознавание критериев диагностики нерегулярного менструального цикла у женщин репродуктивного периода: продолжительность цикла более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год у женщин; продолжительность цикла менее 21 дня [2]. У подростков рекомендуется использовать следующие критерии нерегулярного цикла [2]: продолжительность более 90 дней для любого цикла на первом году после менархе, менее 21 или более 45 дней в период от 1 до 3 лет после менархе – первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3 лет после телархе, менее 21 или более 35 дней или менее 8 циклов в год в период от 3 лет после менархе.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время критерии диагностики СПКЯ рассматриваются с акцентом на стратификацию подтипов по метаболическим особенностям. В дальнейшем от выявленного подтипа пересматриваются варианты лечения в соответствии с целью ведения пациенток: облегчение симптомов гиперандрогенемии, регуляция менструаций и восстановление фертильности [52]. Особенности диагностики СПКЯ имеются и в подростковом возрасте. Считается, что в последующем в центре внимания должны быть сделаны акценты, направленные на изучение последствий для здоровья женщин в постменопаузе с СПКЯ. Большинство мета-анализов женщин репродуктивного возраста демонстрируют повышенный риск независимо от ожирения. Продольные и поперечные исследования, включающие женщин с СПКЯ старше 40 лет, ограничены по количеству и дизайну, но многие из них демонстрируют, что некоторые из этих сопутствующих заболеваний сохраняются. Все медицинские работники, участвующие в комплексной терапии женщин с СПКЯ, должны быть осведомлены об этих долгосрочных рисках для здоровья, чтобы предоставить соответствующие варианты консультирования, скрининга и лечения [53].

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

## Литература/References

- Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;182:27-36. DOI:10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycysticovarysyndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
- Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues A, et al. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:125-32. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.10.011
- Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, et al. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289-93. DOI:10.1080/09513590.2020.1730794
- Wen Y, Wu X, Peng H, et al. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):799-806. DOI:10.1007/s10549-020-05973-z
- Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5603-13.
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-36. DOI:10.1097/AOG.0000000000002698
- Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):407-20. DOI:10.1016/j.cnur.2018.04.008
- Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359-67. DOI:10.17219/acem/59380
- Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84. DOI:10.1038/nrendo.2018.24
- Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):67. DOI:10.1186/s12958-019-0509-4
- Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:103-14. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008
- DiVall S, Merjanek L. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome: An Update. *Pediatr Ann.* 2019;48(8):e304-10. DOI:10.3928/19382359-20190729-01
- Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, et al. Group of interest in Reproductive Endocrinology (GIER) of the Spanish Fertility Society (SEF). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):25-39. DOI:10.1007/s10815-017-1047-7
- Rodríguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955-66. DOI:10.12740/PP/OnlineFirst/93105
- Ezeh U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(7):892-902.
- Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:98-118.
- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):300-12.
- Melibary YT. Hidradenitis suppurativa in a patient with hyperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome). *Dermatol Reports.* 2018;10(1):7546.
- Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(2):104-10.
- Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108-20.
- Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Front Horm Res.* 2019;53:120-34.
- Zheng SH, Li XL. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):177-83.
- Rodgers R, Avery J, Moore V, et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2019;EC-18-0502.R2. DOI:10.1530/EC-18-0502
- Беленькая Л.В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;(3):99-102 [Belenkaya LV. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(3):99-102 (in Russian)].
- Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404.
- Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, et al. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(4):340-55.
- Meun C, Gunning MN, Louwers YV, et al. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2020;92(2):150-8.
- Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):405-19.
- Mulder CL, Lassi ZS, Grieger JA, et al. Cardio-metabolic risk factors among young infertile women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(8):930-9.
- Damone AL, Joham AE, Loxton D, et al. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med.* 2019;49(9):1510-20.
- Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(11):83.
- Rodríguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955-66.
- Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318-25.
- Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, et al. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):604-12.

39. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, et al. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1380-6.e1.
40. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708.
41. Tosi F. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):610-8.
42. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины. *Доктор.Ру*. 2017;3(132):37-42 [Prilepskaya VN, Abakarova PR, Yarotskaya YeL. Modern Contraception and Women's Quality of Life. *Doctor.Ru*. 2017;3(132):37-42 (in Russian)].
43. Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):D1-14. DOI:10.1530/EJE-18-0237
44. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018;86:33-43.
45. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118-27.
46. Pelanis R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, et al. The prevalence of Type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2279-86.
47. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, La Vignera S. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(9):665-7.
48. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):97-105.
49. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404. DOI:10.1016/j.tcm.2019.08.010
50. Zhu RY, Wong YC, Yong EL. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:25-37.
51. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18(1):72. DOI:10.1186/s12916-020-01516-x
52. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):407-20. DOI:10.1016/j.cnur.2018.04.008
53. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):794-809. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.08.021

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки

А.М. Зиганшин<sup>✉1</sup>, С.В. Кейдар<sup>2</sup>, Р.Ш. Халитова<sup>1</sup>, А.Р. Мулюков<sup>1</sup>, Э.Н. Мухамедьярова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Государственный медицинский центр им. Эдит Вольфсон, Холон, Израиль

## Аннотация

Вирус папилломы человека (ВПЧ) в наши дни считается самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем. С момента открытия Нобелевским лауреатом Харальдом цур Хаузенем (2008 г.) ВПЧ как вируса, обладающего высоким канцерогенным риском, кардинально изменилась стратегия скрининга и профилактики данного заболевания. Все это значительно повысило актуальность исследования данной инфекции. Хотя ВПЧ не является угрожающим жизни человека, существующие высокоонкогенные подтипы способны приводить к развитию рака шейки матки и патологии, характеризующейся высокой летальностью.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинация, иммунизация, дисплазия, Гардасил, Церварикс

**Для цитирования:** Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш., Мулюков А.Р., Мухамедьярова Э.Н. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. Гинекология. 2023;25(1):17–21. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202070

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer: A review

Aidar M. Ziganshin<sup>✉1</sup>, Sergey V. Keidar<sup>2</sup>, Regina Sh. Khalitova<sup>1</sup>, Airat R. Mulyukov<sup>1</sup>, Emiliya N. Muhamed'yarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Edith Wolfson Medical Center, Holon, Israel

## Abstract

Human papillomavirus (HPV) is now considered the most common sexually transmitted infection. Since the discovery by Nobel laureate Harald zur Hausen (2008) of HPV as a virus with a high carcinogenic risk, the strategy for screening and prevention of this disease has changed dramatically. It has significantly increased the relevance of the study of this infection. Although HPV is not life-threatening, its highly oncogenic subtypes can lead to the development of cervical cancer with high mortality.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, Cervarix, Gardasil, Gardasil 9

**For citation:** Ziganshin AM, Keidar SV, Khalitova RSh, Mulyukov AR, Muhamed'yarova EN. Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer: A review. Gynecology. 2023;25(1):17–21. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202070

## Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это группа широко распространенных во всем мире вирусов, включающая около 200 типов ВПЧ, представляющих большую опасность для здоровья человека, поскольку минимум 15 из них являются вирусами высокого риска, так как обладают канцерогенным действием. Онкогенность ВПЧ тесно связывает этот вирус с не менее распространенным на сегодняшний день раком шейки матки (РШМ), так как около 99,7% случаев данной

патологии обусловлено длительной персистенцией генитальной инфекции ВПЧ в организме человека. Другой проблемой, представляющей угрозу современного акушерства, является высокая распространенность ВПЧ у беременных, которая для данного контингента людей составляет 30–65%, в частности для ВПЧ высокого онкогенного риска – около 20–30%. Персистенция ВПЧ у беременных, особенно при наличии высокоонкогенного типа, сопровождается резким снижением местного иммунитета. В случаях выявления

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Зиганшин Айдар Миндиярович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5474-1080

Кейдар Сергей Вадимович – зав. отд-нием детской и неонатальной хирургии, специалист по общей и детской хирургии Государственного медицинского центра им. Эдит Вольфсон

Халитова Регина Шамильевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-2629-2051

Мулюков Айрат Рамильевич – студент педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7490-3710

Мухамедьярова Эмилия Наилевна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-5004-9393

<sup>✉</sup>Aidar M. Ziganshin – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: zigaidar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5474-1080

Sergey V. Keidar – Department Head, Edith Wolfson Medical Center

Regina Sh. Khalitova – Graduate Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-2629-2051

Airat R. Mulyukov – Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-7490-3710

Emiliya N. Muhamed'yarova – Student, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-5004-9393

папилломавирусной инфекции отмечаются в 2 раза чаще прерывание беременности в ранние сроки, в 1,5 раза чаще ультразвуковые изменения в плаценте. Чаще встречаются преждевременные роды, дородовое излитие вод [1, 2].

## Обсуждение

### Вирусология

ВПЧ является членом семейства *Papillomaviridae*. Это относительно небольшой участок ДНК, содержащий вирус без оболочки диаметром около 55 нм. Геном вируса представлен кольцевидной молекулой ДНК из 72 капсомеров, около 8 тыс. нуклеотидных пар, содержащих 3 функциональных участка: первый – «некодирующая верхняя регуляторная область», отвечающая за регуляцию репликации ДНК, второй – «ранняя область» – E (early), кодирующая белки E1, E2, E4, E5, E6 и E7, которые участвуют в репликации вируса и неопластической трансформации клетки хозяина, и третий – «поздняя область» – L (late), кодирующая белки вирусного капсида. L-белки характеризуются наибольшей иммуногенностью, чем обусловлено использование белка L2 в качестве антигенной структуры при создании профилактической вакцины [3–6].

На сегодняшний день науке известно два пути проявления иммунных воспалительных реакций: синдром системной воспалительной реакции (SIRS) и синдром компенсирующего противовоспалительного ответа (CARS). При этом SIRS проявляется чрезмерным иммунным ответом вследствие активации начальной клеточной противовирусной защиты [7].

Клеткой-мишенью для ВПЧ является базальный эпителиоцит, при инфицировании которого происходит репликация вирусного генома в ядре клетки, а длительный процесс образования вирусных частиц происходит лишь на последних стадиях дифференцировки эпителиальных клеток.

Реактогенной основой иммунного ответа являются поверхностные белки ВПЧ L1 и L2, выступающие в качестве специфических антигенов, что дает возможность выработки комплементарных вирусным белкам антител В-лимфоцитами. Несмотря на относительно простую организацию генома вируса, ВПЧ представляет собой серьезный онкогенный потенциал. Выделяют типы ВПЧ с низким риском онкогенности, такие как 6, 11, 42, 43 и 44, а также типы ВПЧ с высоким риском – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Однако известны случаи, когда РШМ вызывали и другие подтипы ВПЧ 1-й группы [4, 8–11].

### Малигнизация клеток-мишеней

В клетках слизистого эпителия ВПЧ может существовать в интеграционной форме и свободной эписомальной. Лишь в первом случае происходит интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина, что ведет к озлокачествлению, а неинтегрированная форма ведет к продуктивной персистенции с последующим развитием остроконечных кондилом, обладающим низким риском развития в предрак и рак. Промежуточным результатом интегративного процесса являются непродуктивные плоские кондиломы, несущие существенный онкогенный риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ [4].

По данным исследований, ВПЧ 16 и 18-го типов является причиной 70% случаев и 10 видов РШМ вирусной этиологии, 31, 33, 45, 52 и 58-й вместе с 16 и 18-м типом обуславливают до 90% случаев возникновения новообразования. Низкоонкогенные типы вирусов также способны оказывать неблагоприятное влияние на здоровье человека, типы 6 и 11 обуславливают до 90% генитальных бородавок у мужчин и женщин по всему миру [12, 13]. При персистенции вируса в интегративной форме происходит подавление синтеза собственных

белков клетки, этим обусловлено нарушение дифференцировки и созревания эпителиоцитов с образованием вирусных белков E6 и E7. Белок E6 в данном случае выступает в роли супрессора и трансаактиватора, его активность обуславливается положением, характером и числом сайтов связывания транскрипционных факторов. Промотор p97 ВПЧ 16-го типа осуществляет роль поддержания латентного состояния вирусной инфекции. Воздействие онкобелка E6 ВПЧ 16 и 18-го типов на белки p53, pRb, E6-AP и E6-VP клетки хозяина ведет к нарушению их функции. Белки p53 и pRb осуществляют регуляцию клеточного цикла прогрессии в направлении предотвращения неопластической трансформации клетки хозяина. Механизм связывания p53 с онкобелком E6 ВПЧ 16 и 18-го типов обуславливает потерю контроля пролиферации базальных эпителиоцитов. E6-AP (E6-associated protein) в комплексе с онкобелком E6 участвует в деградации p53 и снижает его продукцию в контаминированных папилломавирусом клетках. Взаимодействие белка E6-VP (E6-binding protein) и гена E6 ВПЧ 16 и 18-го типов приводит к ингибированию дифференцировки клеток и созданию благоприятных условий для репликации вирусной ДНК [3, 10, 14, 15].

Вирусный белок E7, также связываясь с регулирующими белками, образуя стабильный неактивный комплекс, осуществляет дисрегуляцию контроля клеточного цикла. Образуемый в данном процессе комплекс нарушает остановку клеточного цикла в G-фазе, оказывая митогенное действие, что стимулирует неконтролируемый синтез ДНК. Кроме этого, E7 стимулирует развитие событий в S-фазе клеточного цикла путем иницирования репликации вирусных генов и стимуляции пролиферации трансформированных клеток [14].

При дисплазии шейки матки выделяют три степени тяжести относительно глубины распространения патологического процесса в органе: легкая степень (CIN 1) – поражение затрагивает лишь нижнюю треть эпителия шейки матки, средняя степень тяжести (CIN 2) – нижняя и средняя трети, тяжелая степень (CIN 3) – диспластическим изменениям подвергается более 2/3 эпителия. На каждом этапе возможны персистенция, прогрессия и регрессия, при этом вероятность регрессии тем меньше, чем больше степень CIN [16]. Именно поэтому диагностика на стадии CIN и микроинвазивного РШМ невероятно сложна из-за отсутствия макроскопических признаков опухолевого роста [17].

Как правило, для развития новообразований недостаточно одной персистенции папилломавирусной инфекции, дополнительно необходим ряд сопутствующих факторов риска, представляющих собой управляемые и неуправляемые факторы. Возраст, являясь неуправляемым фактором риска, играет одну из ключевых ролей, в результате ряда исследований выявлена закономерность. Поскольку основной способ распространения вирусных частиц преимущественно половой, закономерным является преимущественная подверженность данной инфекции молодых сексуально активных женщин в возрасте 18–30 лет и резкое снижение риска инфицирования после 30 лет. Однако наибольшее число случаев выявления РШМ на сегодня приходится на женщин старшей возрастной группы, 35 лет и старше, из чего следует вывод о хроническом течении и медленном прогрессировании вируса и позднем развитии новообразований в связи с возрастными модификациями женского организма. Критериями рискованного сексуального поведения принято считать раннее начало половой жизни, более 3 половых партнеров за последний год, а также значительное число партнеров на протяжении всей половой жизни – более 6 человек [12, 18].

Одним из возможных путей заражения при тесном контакте кожи и слизистых от матери плоду при прохождении

им родовых путей передается инфекция. Также необходимо помнить об относительно редком случае бытовой передачи данного вируса, когда возможна передача инфекции при использовании чужих средств гигиены, в общественных банях, бассейнах, спортзалах, хотя срок выживаемости инфекции во внешней среде краток [9, 19, 20].

Одним из факторов риска, когда малигнизация становится возможной, является иммунологический путь, когда при совместном подавлении клеточного иммунного ответа, механизмов, опосредованных вирусными частицами и сторонними факторами, развивается иммунологическая недостаточность. Связано это с моноклеарными клетками и клетками Лангерганса, их эффективность определяется степенью экспрессии молекул адгезии, а также типом антигенных структур, связанных с главным комплексом гистосовместимости. Данные факторы участвуют в активации Т-лимфоцитов и презентации вирусных антигенов данным типом клеток, результатом чего является цитотоксическая агрессия Т-лимфоцитов на клетки CIN 3 и презентующие белки Е6 и Е7 папилломавируса 16-го типа. Th1 вырабатывают ряд гуморальных факторов, таких как провоспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), интерферон (ИФН), фактор некроза опухоли, обладающий выраженной противоопухолевой, противовирусной и антибактериальной активностями, в том числе ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. Стоит отметить, что ИЛ-10 обладает выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [13, 17, 21]. Если при терапии воспалительных заболеваний органов малого таза авторы считают необходимым условием включение иммуномодулирующих препаратов, то в данном случае длительная персистенция ВПЧ-инфекции способна приводить к угнетению выработки провоспалительных и активации противовоспалительных ИЛ [22].

Также отмечается локальное изменение уровня выработки фактора некроза опухоли, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\beta$ . Помимо очевидного влияния ВПЧ-инфекции на иммунный статус также следует учитывать выполнение операций трансплантации, увеличение числа случаев беременности, течение иных инфекционных заболеваний, подавляющих иммунитет, таких как, например, ВИЧ-инфекция в анамнезе. Дополнительную нагрузку на женский организм, способствующую развитию инфекционных реакций, способны оказывать управляемые факторы риска – курение и прием препаратов оральных контрацептивов [17, 21].

Несмотря на доказанную эффективность проведения вакцинации, распространенность просветительской деятельности, когда основным и наиболее эффективным методом противодействия инфекции является вакцинация, ее процент остается крайне низким среди подростков в группах риска, особенно до их вступления в половую жизнь. Рекомендуемым возрастом для вакцинации против ВПЧ является 9–13 лет, однако некоторые исследования показывают эффективность вакцинопрофилактики женщин и в возрасте до 45 лет. У данной группы женщин эффект процедуры проявляется профилактикой как первичного инфицирования, так и случаев рецидива уже имеющейся персистенции данного вируса [18, 22–25].

Вирусоподобные частицы (VLP) в настоящее время выступают основой для вакцины и имеют в своем составе различные антигены вируса, но не содержат при этом вирусной ДНК. Основа вакцины производится путем экспрессии генов белков открытой рамки считывания (Open Reading Frame, ORF) L1 или L1 и L2 в эукариотических клетках. Эти белки объединяются в вирусоподобные частицы, которые

при введении в организм в качестве вакцины за счет наличия антигенных структур ВПЧ оказывают высокоиммунное влияние на человеческий организм. В результате введения данного препарата в человеческий организм иммунная система инициирует распознавание антигенных структур VLP, специфичных для определенного типа ВПЧ, выработку нейтрализующих антител В-лимфоцитами и продукцию клеток памяти. Поскольку иммунизация против ВПЧ не имеет характера полноценного перекрестного влияния, вакцина против каждого типа вируса должна иметь набор белков, отражающих их индивидуальную антигенную структуру, что преимущественно требует вакцинации против всех типов вируса отдельно. В связи с непродолжительным периодом активности нейтрализующих антител требуется постоянное поддержание напряженности иммунитета путем регулярной ревакцинации [26–28].

В настоящее время существует три вида вакцины: бивалентный Церварикс (2-valent Human papillomavirus Vaccine, 2vHPV), активный против 16 и 18-го типов вируса, квадριвалентный Гардасил (4-valent Human papillomavirus Vaccine, 4vHPV), эффективный в отношении 6, 11, 16, 18-го типов вируса, а также Гардасил 9, имеющий в своем составе антигенные белки против 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го типов. В настоящее время в России доступны Гардасил и Церварикс [22, 29].

Гардасил – четырехвалентная вакцина, нацеленная на обеспечение иммунизации против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов и применяемая с целью предотвращения до 70% случаев РШМ и 90% генитальных бородавок. В состав данной вакцины входят L1 субъединицы VLP четырех типов вируса, 20 мкг ВПЧ 6-го типа, 40 мкг ВПЧ 11-го типа, 40 мкг ВПЧ 16-го типа и 20 мкг ВПЧ 18-го типа. Белки L1 продуцируются путем раздельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штамм 1895) и образуют VLP путем самосборки. Вирусные частицы для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминийсодержащем адьюванте (аморфный гидроксифосфатсульфат алюминия). Также в состав препарата вакцины входят хлорид натрия, L-гистидин, борат натрия, полисорбат и рекомбинантные пекарские дрожжи, являющиеся основой для транспортировки антигенов. В результате многочисленных исследований иммунизированных пациентов доказана высокая эффективность, но лишь в случае вакцинации до приобретения папилломавирусной инфекции. Методом математического моделирования показано, что антитела к ВПЧ 16-го типа после иммунизации вакциной Гардасил могут персистировать в сыворотке крови до 30 лет [3, 30].

Церварикс – двухвалентная вакцина против ВПЧ, которая сочетает в себе 20 мкг усеченного на С-конце VLP 16-го типа и 20 мкг L1 субъединицы 18-го типа ВПЧ, полученных с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446), хлорид натрия, дигидрат дигидрогенфосфата, а также адьювантную систему AS04, состоящую из соли гидроксида алюминия и 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипида А, обуславливающих яркую иммунную реакцию. Результатом применения данной вакцины является высокий уровень антител к вириону. Кроме того, наблюдалось снижение случаев CIN 2, обусловленных персистенцией ВПЧ 31 и 33-го типов, что может свидетельствовать о способности перекрестной иммунизации двухвалентной вакциной, обеспечивающей защиту против ВПЧ 16, 18, 31 и 33-го типов. Иммунизация даже одной дозой Церварикса повышает уровень антител до планки в 9 и 5 раз для 16 и 18-го типов ВПЧ соответственно относительно естественного их титра [27, 31].

Недавно открытый адьювант AS04, входящий в состав бивалентной вакцины, обеспечивает более высокий им-

мунный ответ по сравнению с вакцинами, основанными на адъюванте, содержащими гидроксид алюминия: общий уровень титра антител к ВПЧ 16, 18-го типов при вакцинации Цервариксом в 3–9 раз выше, чем после вакцинации Гардасилом, и в 16–20 раз выше, чем при естественном развитии противовирусного иммунитета. Показатели специфической ВПЧ 16-18-В-клеточной памяти при вакцинации Цервариксом также достоверно более высоки по сравнению с квадριвалентной вакциной Гардасил [27].

#### **Кратность и эффективность иммунизации**

С момента входа на мировой рынок первых вакцин против ВПЧ в 2006 г. многократно обновлялись методики вакцинации лиц обоих полов, режим дозирования и рекомендации по иммунизации по возрастным группам. По результатам множества исследований стала ясна значимость вакцинации как женщин, так и мужчин, приоритетно до вступления в половую жизнь. Актуальные рекомендации Всемирной организации здравоохранения по иммунизации против ВПЧ говорят о двукратной вакцинации лиц обоих полов в возрасте 9–14 лет и трехкратной для лиц старше 15 лет, а также для детей младше 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных [30, 32].

В Российской Федерации осуществляется вакцинация мальчиков и девочек квадριвалентной вакциной по двухдозовой схеме в возрасте 9–14 лет и по трехкратной схеме девушек 14–45 лет и мужчин в возрасте 14–26 лет. Бивалентная вакцина может быть применена лишь для женщин, по двухдозовой схеме возрастной группы 9–14 лет и трехдозовой – для девушек 15–45 лет. Рекомендации по кратности вакцинации регулярно обновляются в соответствии с результатами актуальных исследований иммуногенности вакцины. В 2018 г. опубликованы данные о том, что даже однократная вакцинация может дать длительный иммунный ответ, что может быть актуально в развивающихся странах с массовой распространенностью ВПЧ-ассоциированного РШМ. Результаты исследования III фазы в Коста-Рике (Costa Rica Vaccine Trial, CVT) с участием 7466 женщин, начатого в 2004 г., утверждают долговечность защиты от контаминации папилломавирусом среди однократно вакцинированных бивалентной вакциной пациентов, не получивших вторую и третью дозы иммунопрепарата. Исследование проводилось с целью оценки эффективности и безопасности вакцины, а также анализа иммунологических аспектов. Из всех групп исследуемых женщин, вакцинированных не трехкратно, а двух- и однократно, оказалось около 20%, на основе результатов обследования которых выявлена аналогичная эффективность однократной вакцинации против ВПЧ-инфекции по сравнению с трехкратным режимом введения [30, 33, 34].

#### **Профилактика инфицирования ВПЧ**

Неотъемлемой частью профилактики распространения ВПЧ является просвещение мальчиков и девочек о правилах безопасности при вступлении в сексуальную практику, поощрение применения и предоставление презервативов уже сексуально активным людям, приобщение населения к ведению здорового образа жизни. Другими неотъемлемыми способами являются тестирование женщин на ВПЧ высокого канцерогенного риска в дополнение к цитологическому исследованию и иммунопрофилактика вакцинами [22, 27].

#### **Заключение**

Таким образом, несмотря на то что ВПЧ остается весьма распространенной инфекцией, передающейся половым путем, основными методами воздействия на диссеминацию

инфекции остаются профилактика ранней сексуальной жизни, тестирование и популяризация применения различных видов вакцинации. Следующим этапом является разработка новых вакцин, обуславливающих иммунизацию против большего числа штаммов.

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

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

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

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

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

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

#### **Литература/References**

1. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(5):375-85. DOI:10.3322/caac.21355
2. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(2):30-6 [Krasnopol'skii VI, Zarochentseva NV, Mikaelian AV, et al. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(2):30-6 (in Russian)].
3. Pastrana DV, Peretti A, Welch NL, et al. Metagenomic Discovery of 83 New Human Papillomavirus Types in Patients with Immunodeficiency. *mSphere.* 2018;3(6):e00645-18. DOI:10.1128/mSphereDirect.00645-18
4. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8. DOI:10.1080/01443615.2019.1634030
5. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология.* 2019;21(3):6-8 [Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology.* 2019;21(3):6-8 (in Russian)].
6. Принципы диагностики, терапии и профилактики гинекологической патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Под ред. А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, А.В. Масленникова, и др. М.: Первая типография, 2018; с. 84 [Printsipy diagnostiki, terapii i profilaktiki ginekologicheskoi patologii, assotsirovannoi s papillomavirussnoi infektsiiei. Pod red. AG Iashchuk, RM Zainullina, AV Maslennikova, et al. Moscow: Pervaia tipografiia, 2018; p. 84 (in Russian)].
7. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;6:35-43 [Ziganshin AM, Mulykov AR. Immunopathological mechanisms in sepsis of viral etiology in

- COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2021;6:35-43 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2021-6-35-43
8. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res: Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14-26. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
  9. Keiffer TR, Soorya S, Sapp MJ. Recent Advances in Our Understanding of the Infectious Entry Pathway of Human Papillomavirus Type 16. *Microorganisms*. 2021;9(10):2076. DOI:10.3390/microorganisms9102076
  10. Huber B, Schellenbacher C, Shafiq-Keramat S, et al. Chimeric L2-Based Virus-Like Particle (VLP) Vaccines Targeting Cutaneous Human Papillomaviruses (HPV). *PLoS One*. 2017;12(1):e0169533. DOI:10.1371/journal.pone.0169533
  11. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864-78. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
  12. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D, et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health (London)*. 2022;18:17455065221075904. DOI:10.1177/17455065221075904
  13. Sadri Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer*. 2020;146(2):305-20. DOI:10.1002/ijc.32688
  14. Barr AR, Cooper S, Heldt FS, et al. DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. *Nat Commun*. 2017;8:14728. DOI:10.1038/ncomms14728
  15. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116. DOI:10.3389/fmicb.2019.03116
  16. Короленкова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 г.). *Медицинский оппонент*. 2020;3(11):12-8 [Korolenkova LI, Zavolskaya ZHA, Leshkina GV. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of cin and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the RF Ministry of Healthcare "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion"). *Medical Opponent*. 2020;3(11):12-8 (in Russian)].
  17. Kojima Y, Otsuki N, Kubo M, et al. Adenovirus-mediated transfer of HPV 16 E6/E7 antisense RNA combined with cisplatin inhibits cellular growth and induces apoptosis in HPV-positive head and neck cancer cells. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(9-10):274-83. DOI:10.1038/s41417-018-0024-3
  18. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI:10.1016/S2214-109X(19)30482-6
  19. Zhen S, Lu J, Liu YH, et al. Synergistic antitumor effect on cervical cancer by rational combination of PD1 blockade and CRISPR-Cas9-mediated HPV knockout. *Cancer Gene Ther*. 2020;27(3-4):168-78. DOI:10.1038/s41417-019-0131-9
  20. Bienvenu E, Mukanyangezi MF, Rulisa S, et al. Changes in the Proteome in the Development of Chronic Human Papillomavirus Infection-A Prospective Study in HIV Positive and HIV Negative Rwandan Women. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5983. DOI:10.3390/cancers13235983
  21. Smalley Rumfield C, Pellom ST, Morillon Li YM, et al. Immunomodulation to enhance the efficacy of an HPV therapeutic vaccine. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000612. DOI:10.1136/jitc-2020-000612
  22. Sundström K, Elfström KM. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003035. DOI:10.1371/journal.pmed.1003035
  23. Schlecht NE, Masika M, Diaz A, et al. Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1914031. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.14031
  24. Saadeh K, Park I, Gargano JW, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. *Vaccine*. 2020;38(1):39-45. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.09.103
  25. Laprise JE, 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(1):22-9. DOI:10.7326/M19-1182
  26. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):714-24. DOI:10.7326/M17-1363
  27. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):391. DOI:10.3390/vaccines8030391
  28. Huber B, Wang JW, Roden RBS, Kirnbauer R. RG1-VLP and Other L2-Based, Broad-Spectrum HPV Vaccine Candidates. *J Clin Med*. 2021;10(5):1044. DOI:10.3390/jcm10051044
  29. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1413. DOI:10.3390/vaccines9121413
  30. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human Papilloma Virus Vaccination. *Viruses*. 2021;13(6):1091. DOI:10.3390/v13061091
  31. 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(9):1339-46. DOI:10.1093/cid/ciy274
  32. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4806-15. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.01.057
  33. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661. DOI:10.1186/s13063-021-05608-8
  34. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-90. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30068-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# The etiopathogenesis of uterine leiomyomas: A review

Ola M. Alali<sup>✉</sup>, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## Abstract

**Background.** The most frequent female reproductive system tumors are uterine leiomyoma (UL). They are benign monoclonal tumors of uterine smooth muscle. They affect reproductive-age women with a lifetime prevalence of 30–70%. UL is a disease with complex etiology determined by many genetic and environmental factors. Despite the frequency of UL, there is no long-term, cost-effective or fertility-preserving therapy option for it.

**Aim.** To summarize the available literature data on the etiopathogenesis of uterine fibroids as well as the risk factors for the development of this disease.

**Materials and methods.** The PubMed, Scopus, and Web of science literature databases were searched for relevant articles using such keywords as uterine fibroids, UL, association, genetic and hormonal factors, gene, etiology in various combinations.

**Results.** Genetic disorders and hormonal and growth factors all have a part in the etiology of UL, and studies have resulted to the use of hormone therapy for fibroids, with varying results. Recent findings on the etiopathogenesis of UL, as well as the introduction of relevant genetically modified mouse models of UL, have rekindled interest in the disease. In this review, the basic features of fibroids are discussed, as well as the primary contributors to UL etiopathogenesis, including as genetic, hormonal, and growth causes. Besides the risk factors that contribute to the development of UL.

**Conclusion.** Many questions about the causes and mechanisms of development factors that predispose remain unanswered, necessitating the continuation of these studies in order to obtain new information. Prospective studies are needed to better understand the biology and epidemiological associations, both to better understand modifiable risk factors and to shed light on the etiopathogenesis of this disease.

**Keywords:** uterine fibroids, leiomyomas, etiopathogenesis, genetic, hormonal, risk factors

**For citation:** Alali OM, Churnosov MI. The etiopathogenesis of uterine leiomyomas: A review. *Gynecology*. 2023;25(1):22–30. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201827

ОБЗОР

## Этиопатогенез миомы матки (обзор)

О.М. Алали<sup>✉</sup>, М.И. Чурносов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Наиболее частой опухолью женской репродуктивной системы является лейомиома матки (UL). Это доброкачественная моноклональная опухоль гладкой мышечной ткани матки. Она поражает женщин репродуктивного возраста и встречается в течение всей жизни у 30–70%. UL это заболевание со сложной этиологией, в которую вовлечены многие генетические и средовые факторы. Несмотря на значительную распространенность UL, для нее в полной мере не разработаны долгосрочные, экономически эффективные варианты терапии и сохранения фертильности.

**Цель.** Обобщить имеющиеся в литературе данные об этиопатогенезе миомы матки, а также о факторах риска развития этого заболевания.

**Материалы и методы.** В базах данных литературы PubMed, Scopus и Web of Science был проведен поиск соответствующих статей с использованием таких ключевых слов, как «миома матки», «UL», «ассоциация», «генетические и гормональные факторы», «ген», «этиология» в различных комбинациях.

**Результаты.** Генетические нарушения, гормональные факторы и факторы роста играют определенную роль в этиологии UL, при этом результаты исследований использования гормональной терапии при миоме различаются. Исследования этиопатогенеза UL, связанные с использованием генетически модифицированных мышиных моделей заболевания, являются достаточно интересными. В этом обзоре обсуждаются основные факторы этиопатогенеза миомы матки, и в том числе генетические, гормональные и факторы роста. Рассматриваются факторы риска, которые способствуют развитию UL.

**Заключение.** Многие вопросы о причинах и механизмах развития миомы матки, ее факторах риска остаются без ответа, что обуславливает необходимость продолжения этих исследований с целью получения новой информации. Проведение дальнейших работ в этой области позволит лучше понять причины и факторы риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** миома матки, лейомиома, этиопатогенез, генетические, гормональные факторы риска

**Для цитирования:** Алали О.М., Чурносов М.И. Этиопатогенез миомы матки (обзор). *Гинекология*. 2023;25(1):22–30. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201827

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Introduction

The most frequent female reproductive system tumors are uterine fibroids (also known as leiomyomas or myomas) [1, 2]. They are benign monoclonal tumors of uterine smooth muscle that arise from the myometrium [3, 4]. They are made up of vast volumes of extracellular matrix containing collagen, fibronectin, and proteoglycans. Uterine fibroids affect more than 70% of

women by the time they reach menopause. They affect 20–40% of reproductive-age women [4] (they often regress after menopause) [5], with a lifetime prevalence of 30–70% [5, 6].

While many women with uterine fibroids stay without noticing their symptoms, around a quarter of them have symptoms, such as, heavy or prolonged menstrual bleeding, pelvic pressure/pain, abdominal pain, pregnancy complications, dysmenorrhea,

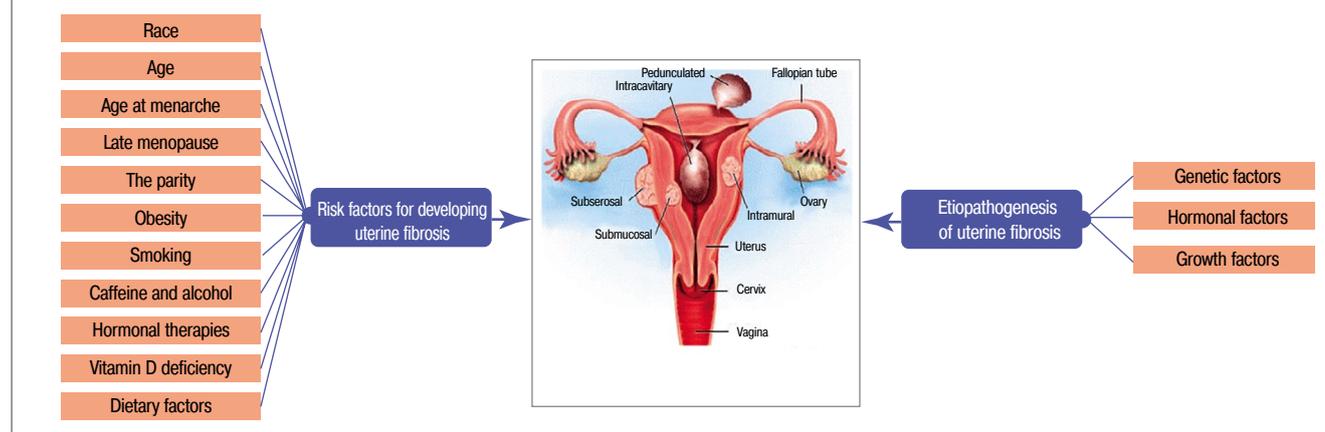
## Information about the authors / Информация об авторах

<sup>✉</sup> **Ola M. Alali** – Postgraduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: alaliola9@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4370-6719

**Mikhail I. Churnosov** – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

<sup>✉</sup> **Ола Мохамад Алали** – аспирант, ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: alaliola9@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4370-6719

**Чурносов Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, засл. работник высшей школы РФ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

**Fig. 1. Etiopathogenesis and risk factors for the development of ULs.****Рис. 1. Этиопатогенез и факторы риска развития UL.**

menorrhagia, anemia, urine incontinence, preterm labor, and infertility are all possible outcomes [7] and possible reproductive disruption, as well as other indications of fibroids' bulk effect on health-related quality of life. Complications occur in 10–40% of pregnancies with uterine leiomyoma (UL) present, and miscarriage is up to two times higher in women with symptomatic UL [8]. The symptoms are exacerbated by the position of UL within the uterus. According to their location, ULs are characterized as subserosal, intramural, submucosal, or pedunculated [3]. In a meta-analysis of many research on fibroids and infertility, submucosal fibroids were found to have a significant impact on all fertility outcomes and subserosal fibroids are thought to have a minor effect on fertility [9].

Uterine fibroids are a leading source of gynecologic morbidity, one of the leading causes of gynecological hospitalizations, and the most common reason for hysterectomy in the United States [10]. Fibroids account for 29% of gynecologic hospitalizations in women aged 15–54 years. Fibroids also account for 40–60% of all hysterectomies performed, and 30% of hysterectomies conducted among young women 18–44 years of age [11]. ULs have a significant economic impact: the annual cost of treating this disorder in the United States is estimated to be around \$34 billion, which is more than the combined cost of treating breast and colon cancers [12].

Inpatient admissions for UL in U.S. hospitals increased by more than 20% between 1993 and 2003, and UL remains the most common diagnosis among gynecologic inpatient hospitalizations in women 15–54 years of age [11]. The percentage of hysterectomies owing to UL fell from 31.4–26.9% between 1997 and 2005 [10]. Alternative surgeries such as myomectomy, uterine artery embolization have all increased during the same time period [10, 11], thermo-ablative therapies, magnetic resonance-guided focused ultrasounds, and symptomatic medical therapies (i.e., progesterone receptor modulators, tranexamic acid, gonadotropin-releasing hormone agonists, and primarily both the oral contraceptive and the levonorgestrel intrauterine device) [1]. Treatments for uterine myomas are mostly guided by the need to protect female fertility and the myoma's unique characteristics.

ULs are associated with a high rate of morbidity and can jeopardize everyday activities, relationships, and work performance [13]. The overall quality of life of women with ULs is severely harmed, and it deteriorates as the quantity and severity of symptoms grow. Medical intervention is frequently required for lesions that cause these symptoms [14]. Health-care costs and indirect costs associated with myoma, such as the cost

of sanitary goods, complementary and alternative therapies, and lost monetary revenue owing to disability and time away from work, are substantial social and economic issues. Furthermore, fibroids-related infertility and pregnancy complications could be added to the overall expenditures and morbidity [10].

### Etiopathogenesis of ULs

Despite their widespread occurrence, little is known about the causes of ULs. Many studies have been conducted on the etiopathogenesis of uterine fibroids (fig. 1), but they were not enough, and there are currently more questions than answers [1]. Several biological and genetic causes and mechanisms for the initiation and progression of ULs have been investigated [15–20]. But more studies are still needed to clarify and understand the mechanisms of growth and development of these tumors.

### Genetic factors

The relevance of chromosomal alterations in the etiopathogenesis of uterine fibromatosis has recently been demonstrated [21]. Thus, common chromosomal abnormalities with other types of tumors, such as renal, pulmonary, or leiomyosarcoma, produce roughly 40% of uterine fibroma [22].

Several investigations have discovered evidence of a genetic predisposition to UL values ranging from 8–70% [23], including familial aggregation studies, which revealed that the prevalence of leiomyomas was greater among first-degree related women than among unrelated women [21, 24]. Heritability estimates of UL from twin studies range from 26–69% in European populations [4, 25]. Twin studies found greater concordance percentages between monozygotic twins than between dizygotic twins [2], as well as genetic linkage studies in families with UL-related syndromes [10].

The important sites in tumor growth are recognized to be genetic abnormalities, and a large quantity of evidence has lately gathered in this sector. Multiple gene changes in UL cells distinguish them from normal uterine muscle cells. A probable functional involvement of promoter deoxyribonucleic acid methylation-mediated gene silencing in the etiology of those tumors has been hypothesized, as in many other cases [26].

Translocations between chromosomes 12 and 14, translocations between chromosomes 6 and 10, and deletions of chromosomes 3 and 7 are among the mutations that cause uterine fibromatosis [22].

According to new study, most fibroids are caused by one of four alterations: *MED12* mutations, *FH* inactivation, *COL4A6-COL4A5* deletions, or *HMGA2* overexpression [21].

FH is a tumor suppressor enzyme from the Krebs cycle. HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma) is an autosomal-dominant condition caused by a germline mutation in the FH gene, which is located on chromosome 1q42.2. A somatic change in the wild-type copy of the FH allele (the so-called “second hit”) causes loss of FH activity and, as a result, fumarate buildup in target tissues (skin, uterus, and kidney) in these patients [27]. HLRCC patients acquire ULs at a younger age, and they are generally many (up to 20) and larger in size (from 1.5 to 10 cm). Even in reproductive age, these women are symptomatic and at high risk for hysterectomy [10].

The two discrete genetic events in UL tumorigenesis in one research of *HMGA2* and *MED12* mutations in fibroids, suggesting the hypothesis that various genetic abnormalities in fibroids truly reflect separate pathophysiology [28]. *HMGA2* mutations are strongly associated with large fibroid tumors, whereas *MED12* mutations are associated with smaller tumors. Because they may play a role in stem cell function [29].

As a result, both types of mutations define distinct tumor entities that can be distinguished based on clinical and histological characteristics such as size and stromal content, gene expression patterns, and metabolome, and may even differ in terms of cellular growth capacity in vitro. Furthermore, they only very infrequently coexist among the tumors of individual patients [30]. One of the most often seen cytogenetic anomalies is the *HMGA2* found in translocations 12:14, which destroys a putative regulatory region generally 5' of the high-mobility group AT-hook 2 (*HMGA2*) gene [31].

*HMGA2* mutations are found in about 7.5% of fibroid tumors but not in the normal myometrium, and *HMGA2* overexpression is caused by chromosome 12q1415 rearrangements, which are the most common cytogenetic anomaly, occurring in about 20% of uterine fibroma but not in the normal myometrium [29].

The *HMGA2* gene produces proteins that act on cellular deoxyribonucleic acid to promote embryo-type proliferation. This gene is expressed not only in leiomyomatous cells, but also in other organs such as the lung and liver [22]. *HMGA2* expression reduces senescence in mouse neural stem cells by downregulating p16INK4a, a stem cell self-renewal suppressor. In fibroid cells, *HMGA2* has been found to downregulate p14Arf, another negative regulator of self-renewal. Finally, uterine fibroids have low levels of Let-7, a protein that suppresses *HMGA2*. These findings have led us to believe that when the Let7-*HMGA2*-p14Arf pathway is disrupted, it can result in greater self-renewal and reduced senescence in fibroid stem cells [29].

Specific *MED12* mutations were discovered in 70% of fibroids in the biggest investigation of *MED12* mutations in fibroids, however other studies have shown prevalence ranging from 48–92% [32]. *MED12* mutations have been found in fibroid stem cells but not in myometrial stem cells, confirming our hypothesis that a genetic hit might explain the change of a myometrial stem cell to a fibroid stem cell [29]. *MED12* mutations are common in codon 44 of exon 2 [33] and less common in exon 1 [34] in UL, generally in the absence of any other recurrent mutations. This study suggests that *MED12* mutations alone may be enough to trigger tumor growth. A hotspot for minor deletions in *MED12* has also been discovered in UL, which might be caused by non-canonical deoxyribonucleic acid structures seen in this hotspot [33]. Because *MED12* modulates Wnt signaling by attaching to  $\beta$ -catenin, it's likely that fibroid stem cells lacking *MED12* or having abnormalities in *MED12* might lead to uncontrolled Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-stimulated tumor growth [3]. Furthermore, *MED12* loss, which may occur in somatic stem cells, causes transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling to be negatively regulated, resulting in enhanced cancer cell proliferation. This

data implies that *MED12* loss may activate the Wnt/ $\beta$ -catenin and TGF- $\beta$  pathways, promoting stem cell renewal, proliferation, and fibrosis in uterine fibroids [3].

Other less common genetic abnormalities are reported in double-negative (no *MED12* mutations or *HMGA2* rearrangements) fibroids [35], which also have a larger frequency of histological variations. Nonetheless, it has been established that solitary fibroids may be recognized in these circumstances as well based on the particular mutations they carry [30].

Six genome-wide association studies of UL have been reported, and certain common single nucleotide polymorphisms have been linked to leiomyoma risk at 1p36.12 (CDC42/WNT4) [7, 36–38], 1q24.3(DNM3) [36], 2p25.1(GREB1) [7, 37, 38], 2p23.2(BABAM2) [7], 3p24.1(NEK10) [37], 3q26.2(TERC/LRRC34) [7, 38], 3q2915,4q12(SCFD2/LNX1/PDGFRA) [7, 37, 38], 4q13.3(SULT1B1/SULT1E1) [7, 37, 38], 4q22.3(PDLIM5) [7], 5p15.33(TERT) [7, 37, 38], 5q35.2(ZNF346) [7, 38], 6p21.31(GRM4/HMGA1) [7], 6q25.2(SYNE1/ESR1) [7, 36–38], 9p24.33(KANK1/DMRT1/ANKRD15/LOC105375949) [7, 36–38], 10p11.22(ZEB1/ARHGAP12) [7], 10q24.33(OBFC1) [7, 36–38], 11p15.5(SCGB1C1/BET1L/SIRT3/RIC8A) [7, 36–38], 11p14.1(FSHB) [7], 11p13(WT1/PDHX/CD44) [7, 36–38], 11q22.3(ATM/C11orf65/KDELDC2) [7, 37, 38], 12q13.11(SLC38A2/LOC100288798) [7, 38], 12q15(PTPRR) [7], 12q24.31(PITPNM2) [7], 13q14.11(LINC0/FOXO1) [7, 37, 38], 16q12.1(HEATR3/SALL1) [36, 38], 17p13.1(TP53) [7, 36–38], 20p12.3(MCM8) [7, 37], 20q13.13(LOC105372640) [36], 22q13.1(TNRC6B/CYTH4) [7, 36–38], Xq13.1(TEX11/*MED12*) [7, 38], and Xq26.2(RAP2C) [7, 38]. Furthermore, UL is haven genetic alterations of some driver genes, including *MED12* mutations, biallelic inactivation of FH, and *HMGA2* rearrangements. However, only a percentage of the UL genetic variants could be explained. It has been discovered three risk loci for ULs on 10q24.33, 11p15.5, and 22q13.1 in a prior study including 1,607 Japanese patients [39].

### Hormonal Factors

Uterine fibroids are heavily reliant on estrogen and progesterone for development [22, 40], ovarian activity is required for fibroid growth, and most fibroids diminish after menopause. Hormone and hormone receptor concentrations in uterine tissue differ between UL and healthy myometrial tissue [40].

Estradiol, aromatase, progesterone receptor (PR), and estrogen receptor (ER) concentrations are all increased in ULs. Increased ER- $\alpha$  and PR expression is independent of tumor size, can be diverse within a single patient's tumors, and is constant throughout all menstrual cycle phases. As a result, unlike the usual myometrial response to estrogen and progesterone, ULs appear to be hypersensitive to sex steroid hormones [40]. UL tissue displays an increase in estrogen-regulated genes in the luteal phase, but normal myometrium has a restricted sensitivity to estrogen and becomes dormant in the luteal phase. UL also increases in response to progesterone, which has a suppressive impact on the myometrium [41], in addition to the loss of estrogen's temporal/cyclical control. When this shift in response to sex steroid hormones happens in UL is unknown. Women with and without UL had equal amounts of estrogen and progesterone in their blood. African American women, on the other hand, had 18% greater estradiol levels than Caucasians, with no difference in progesterone levels.

Progesterone appears to play a critical role in uterine fibroid growth, whereas estrogen appears to play a more permissive function in uterine fibroids, mostly through upregulating PRs in uterine fibroids [3, 42].

Estrogen has been linked to the pathophysiology of UL because of its strong influence on the expression of genes involved in cell

proliferation and apoptosis [12]. Estrogen levels in UL patients may be high due to two factors. The first is estrogen in the circulation, and the second is estrogen generated in fibroid tissue by aromatase conversion of androgens. The latter appears to be especially critical for the development of UL, since aromatase expression was not detected in healthy myometrium. Furthermore, even in the absence of estrogen from other sources, this source of estrogen is sufficient to keep fibroid tissue growing [12].

Progesterone's involvement in fibroid development is multifaceted, encompassing proliferative and antiapoptotic actions, as well as stimulatory effects on extracellular matrix proteins [42]. Increased expression of both PR isoforms (PR-A and PR-B) in fibroid tissue compared to adjacent normal myometrium, increased mitotic activity and proliferation marker (Ki-67) expression, and upregulation of epidermal growth factor in fibroid tissue during the luteal phase or after progestogen treatment are all evidence supporting progesterone's critical role in the pathophysiology of uterine fibroids.

The rapid growth of the fibroma after the age of 30, particularly during premenopause, was linked to age-related changes in the hormonal constellation (fluctuations) – the change of the estroprogestative balance, which implies an increasing luteinizing hormone (LH) level during perimenopause, leading to an increase in the volume of the uterine fibroma [22].

The researchers anticipated that perimenopausal elevations in LH would boost fibroid growth because LH shares a receptor with human chorionic gonadotropin, which stimulates uterine growth during early pregnancy. As predicted, rising LH levels resulted in a considerable rise in fibroid development [11]. The impact, however, was shown to be more significantly linked to tumor beginning than to tumor growth [43].

### Growth factors

Growth factors are proteins that control a variety of cellular functions such as survival, proliferation, migration, and differentiation. Scientists frequently use the terms “growth factor” and “cytokine” interchangeably [44]. For years, scientists have recognized that certain growth factors play a role in UL cell proliferation and tumor formation in UL biology. Epidermal growth factor, fibroblast growth factor, insulin-like growth factor, platelet derived growth factor, TGF, and vascular endothelial growth factor (VEGF) [24] are the different types of growth factors [45].

TGF signaling activation has been considered as a key contribution to UL pathogenesis, owing to smooth muscle cell proliferation and extracellular matrix deposition, which may serve as a reservoir of pro-fibrotic growth factors and a stabilizer of their signaling duration [46]. TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, and TGF- $\beta$ 3 are three different TGF- $\beta$  isoforms found in the myometrium. TGF- $\beta$ 1 and 2 are expressed in the myometrium and UL tissue at equal levels, however TGF- $\beta$ 3 is overexpressed in UL [22]. TGF-expression in the uterus is interestingly sensitive to sex steroid hormones and functions downstream of ambient estrogen signaling, which is a major risk factor for the development of UL. TGF- $\beta$ 3 expression levels vary during the menstrual cycle, maximum during the secretory phase, indicating regulation by progesterone and estrogen [22].

Because of its function in angiogenesis, which is critical for tumor development and cell proliferation, vascular endothelial growth factor-A has been extensively researched. Estrogen and progesterone impact vascular endothelial growth factor expression, which is stronger in UL than in myometrium [10]. Endothelium, smooth muscle cells, and fibroblasts are all affected by fibroblast growth factor, which is primarily expressed in the extracellular matrix [10].

Insulin-like growth factor-1 is also greater in leiomyoma tissue and may be controlled by estrogen and autocrine control. Insulin-like growth factor-1 increases leiomyocyte proliferation, however high levels in the blood are not linked to tumor incidence. Growth factor alterations caused by myometrial damage promote cellular proliferation, reduce apoptosis, and boost extracellular matrix production [10].

### Risk factors for the development of uterine fibroids

There are numerous epidemiological studies examining some of the main risk factors for ULs, including race (e.g. African-American), age at menarche, parity, premenopausal state, hypertension, positive family history of ULs, nulliparity, time since last birth, and various food additives, including soy [10, 11, 47]. Obesity and a lack of vitamin D are also important factors [48].

### Race

Race is a significant risk factor for the development of leiomyoma [1]. According to a US study, African-American women's uterine fibroids were 60% by age 35, rising to >80% by age 50, while Caucasian women's rates were 40% by age 35, rising to 70% by age 50 [34]. These growth rates may be influenced by differences in gene expression in uterine fibroids between these two groups [49]. Nonetheless, it is known that African-American women are more likely to develop uterine fibroids, especially at a younger age [10]. A similar trend has been observed among African-American women living in Europe, with more severe symptoms and surgery required at a younger age. Furthermore, for African-American women, recurrence rates after surgery (myomectomy) might be as high as 59% after 4–5 years [50].

It's unclear why black women are diagnosed with UL more frequently and earlier. The discrepancy does not appear to be due to differences in symptom kinds and severity, health-care utilization, or the presence of putative risk factors. Adjusting for many known or suspected risk factors did not significantly reduce the three-fold difference in risk between black and white women in both the Nurses' Health Study (NHS II) and the ULs. The fact that black women have more UL, larger tumors, and more uterine weight than white women shows that the racial disparity is due to a hereditary foundation. Vitamin D insufficiency, reproductive tract infections, psychosocial stressors, and other environmental factors, which have yet to be found or clarified, cannot be ruled out as plausible explanations [10].

### Age

Fibroids are more likely to develop as people get older. Fibroids that have been pathologically diagnosed increase in frequency with age, peaking at 50 years. Myomas do not appear before puberty and become less common after menopause [10, 11]. Early-pregnancy screening of pregnant women provided the data on young women (19–35 years old) [11]. Fibroids appear to appear earlier in black women than in white women, according to studies on pregnant women. African-American women have a 60% uterine fibroids incidence by age 35, rising to >80% by age 50, whereas Caucasian women have a 40% uterine fibroids incidence by age 35, rising to almost 70% by age 50 [11]. The risk of ULs hospitalization rises with age, peaking at 62.7 per 10,000 among women aged 45–49 years old, then falling to 31.8 per 10,000 among women aged 50–54 years old [10]. As women get older, the incidence and quantity of fibroids increases dramatically, mirroring the natural history of fibroids, which is that they grow over time and are so predicted to be detected in higher numbers as they get older [10].

### Age at menarche

On average, women who start menstruating early or have a late menopause experience more ovulatory cycles throughout their lives. Due to the extended period of exposure to estradiol and progesterone, which are lowered after menopause [10], menarche at a young age increases the chance of developing fibroids [1, 22].

Because myometrial mitotic activity is highest during the luteal phase of the menstrual cycle, a longer history of cycling is likely to increase the risk of UL. Most studies have found that the incidence of UL rises as menarche occurs earlier in life [10].

Early menarche is also linked to other hormonally induced diseases such as endometrial cancer and breast cancer [43]. The molecular processes are unknown, and they may or may not be similar across hormonally induced conditions [22]. Associations of candidate genes for menarche with UL are shown [51].

### Late menopause

No researchs have looked into the link between late menopause and the risk of UL. The NIEHS Fibroid Growth Study studied UL growth rates in women nearing menopause and discovered that white women's growth rates decreased with premenopausal age, but not black women's [10]. The UL growth rate every 6 months for women 45 years and older was 2% for white women and 15% for black women.

Fibroids in the uterus are most commonly detected throughout the reproductive years and disappear following menopause. Although tumors can continue to grow after menopause, no incidence of uterine fibroid has been recorded before puberty. Estrogen is thought to be the primary source of ULs based on this profile [52]. The significant incidence of the condition in the last years before menopause, when anovulatory cycles are more common and progesterone levels may drop, suggests that estradiol plays a larger role in fibroid pathogenesis than progesterone. However, a more thorough examination of clinical and translational evidence has revealed that progesterone action is required for full development and proliferation of leiomyoma cells, as well as estrogen, but especially to increase tissue sensitivity to progesterone by increasing PR availability [53]. Women have a decreased chance of developing UL after menopause [10], and pathologic examinations of hysterectomy tissues revealed a reduction in both the size and number of UL in postmenopausal women compared to premenopausal women. Physical evidence of UL was found in the same proportion of premenopausal and postmenopausal women [10].

The link between UL and menstrual cycle patterns is a little more hazy. In the NHS II, irregular menstrual cycles and longer menstrual cycle duration were linked to a lower risk of UL, whereas prior studies revealed no such link [10].

### The parity and the pregnancy

Having a child has been linked to a lower risk of UL in many studies [11], with risk reductions ranging from 20–50% when comparing parous to nulliparous women, and risk appears to decrease with a larger number of children in most, but not all studies [11]. This apparent contradiction might be explained by myometrium differentiation during pregnancy [54], which makes the tissue less vulnerable to growth stimuli and genetic alterations that cause disease pathogenesis.

Although pregnancy has been shown to have a direct protective impact, nothing is known about the process. Parturition ischemia has also been hypothesized as a mechanism [43].

Pregnancy can have a profound influence on fibroid growth because to the large increases and decreases in estrogen and progesterone levels that are linked with very early pregnancy and the postpartum period. Almost 36% of fibroids present in the first

trimester of pregnancy are not detected on an ultrasound scan conducted 3–6 months after delivery, and those that are detected have a median diameter reduction of 0.5 cm. Fibroids that were not removed shrank with time. Based on nonpregnant women's statistics, the degree of removal and shrinking was substantially higher than expected [11].

Breastfeeding, which reduces ovulation and ovarian hormone production, had no effect on UL elimination during pregnancy. These findings are in line with epidemiologic research that suggest breastfeeding has little, if any, protective impact on UL after parity adjustment [11].

Incomplete pregnancies or spontaneous abortions appear to be unrelated to risk. Women who are infertile are more likely to develop UL, especially those who are infertile at a young age (under 25 years). Multiparity is linked to a lower incidence of UL even when infertility is taken into account [10].

In three of the eight studies, older age at first term delivery was linked to a decreased risk of UL. In addition, the adverse relationships seen with later age at first birth and shorter time since last birth are consistent with a nonhormonal explanation of UL removal during pregnancy [10]. Although the link is not linear in all research, the longer the interval since the last birth, the higher the risk of UL. In the ULs, birth age in the reproductive years (25–29 years) was shown to be the most protective against UL [10].

In experimental data from the Eker rat, direct protective effects for parity were discovered. Although little is known about the cause, there are a few ideas, including changed endocrine profiles after a first or second pregnancy, especially if it began late in life. Similarly, ER levels in myometrial tissue may be reduced during pregnancy [43]. Childbearing, on the other hand, may inhibit UL growth through nonhormonal pathways. For example, postpartum changes in collagen content and smooth muscle cell cytoplasm might destroy or diminish the size of UL, and ischemia during parturition and uterine remodeling could selectively eradicate UL owing to vascularity differences compared to myometrium [43].

### Obesity

Obesity is one of the most prominent illness predisposing factors [11]. The waist-to-hip ratio and body mass index are crucial indices for determining female obesity [55]. Obesity is a well-known high-risk factor for chronic illnesses. Obesity raises the likelihood of endometrial polyps and symptomatic uterine fibroids in women's reproductive systems [56]. Obesity and overweight in women has become more common in recent years.

Estrogen operates on the uterus to promote tumor growth and even create pathological alterations in the endometrium, which is one of the key contributors in the onset and progression of UL [57]. Obesity contributes to tumor growth by disrupting blood lipid balance and activating inflammatory signaling pathways. At the same time, cytokines released by obese women's surrounding adipose tissue can cause the body to increase estrogen secretion and reduce sex hormone-binding globulin production in the liver, resulting in an increase of free estrogen in the surrounding blood and an increase in UL incidence through various pathophysiological changes [54].

It is thought that a rise in body mass index and waist-to-hip ratio is linked to the start of UL [43], and that maintaining a healthy weight can help avoid UL [22]. The incidence of irregular vaginal bleeding, multiple tumors, tumor degeneration, and lesion diameter 40 mm was higher in the obesity body type group than in the normal body type group, according to waist-to-hip ratio. The findings suggest that, independent of the type of obesity, an increase in peripheral adipose tissue is associated with an increased risk of UL [22, 58].

Insulin resistance and hyperinsulinemia may be exacerbated by central obesity. By stimulating myometrial smooth muscle cell proliferation and raising circulating levels of ovarian hormones, hyperinsulinemia may directly or indirectly promote the formation of fibroids. Metabolic syndrome includes central obesity, insulin resistance, high blood pressure, and hyperlipidemia, all of which are linked to an increased risk of fibroids formation [59].

### Smoking

The results of epidemiological research looking at the link between cigarette smoking and the development of uterine fibroids are mixed. Some research have shown that smoking has a protective effect. In contrast, following studies have found an elevated incidence of myoma, while others have found no link [11].

Early research revealed a negative relationship between UL and smoking, with risk reductions ranging from 20–50% among current or ever smokers compared to never smokers [10]. Nicotine inhibits the aromatase, which is responsible for converting androgens to estrone and moving E2 metabolism to 2 hydroxylation pathways, lowering estrogen bioavailability [22]. Smoking, on the other hand, may have estrogen-like effects on the uterus, which may stimulate cell proliferation [60].

### The caffeine and alcohol consumption

Several studies have linked drinking alcohol and taking more than 500 mg of caffeine per day to an increased risk of developing uterine fibroids [1, 10, 43]. Alcohol may increase total estrogen levels and bioavailable estrogens, which might explain the findings [10, 11].

Caffeine consumption raises early follicular phase estradiol levels and inhibits phosphodiesterase, perhaps enhancing sex steroid synthesis. Despite this biological evidence, caffeine use has not been demonstrated to be a risk factor for fibroids in women of all ages, while younger women who consume a lot of coffee or caffeine have a higher risk of fibroids [11, 43]. Caffeine and coffee use are linked to higher levels of early follicular phase estradiol, which might boost sex steroid production [10].

### Hormonal therapies

Oral contraceptive (OC) usage has been linked to a lower, similar, and higher risk of developing ULs, respectively, as compared to never users [10, 61]. Prolonged ovarian suppression may reduce the development of uterine fibroids while also minimizing the volatility and hormonal changes associated with different reproductive time intervals. Thus, even if oral contraceptives do not diminish tumor growth, they may reduce symptomatology and bleeding in women with uterine fibroma without any contraindications [22].

The results for the state of usage (present versus prior use) and the length of use are also mixed. Although there is no link between risk and time since most recent OC use, two studies found a higher risk (20–29%) among women who started using OCs before the age of 17 compared to never users. Because the beginning of OCs at a young age may be a sign of early sexual activity and infection with sexually transmitted diseases [10].

According to a case-control research, cases were more likely than controls to take OCs containing progestins with estrogenic characteristics. The BWHS, on the other hand, discovered no link between UL and estrogenic and progestational potency, progesterone type, or estrogen formulation (monophasic vs. biphasic/triphasic) [10]. In addition, women who had taken the injectable contraceptive depot medroxy progesterone acetate were less than half as likely as those who had never used it to develop ULs [61].

### Vitamin D deficiency

Vitamin D is a class of steroid chemicals with significant effects on the musculoskeletal, neurological, and immunological systems, as well as the genital tract. Vitamin D's fundamental role is to maintain calcium-phosphate equilibrium as well as the healthy structure and function of the skeleton. Vitamin D, which is commonly found in vitamins, also meets the criteria for classification as a hormone [62, 63].

Vitamin D is thought to control cell proliferation and differentiation, as well as prevent angiogenesis and promote apoptosis [63]. Vitamin D operates through a specific type of receptor known as the vitamin D receptor. It is a mediator of this vitamin's pleiotropic effect. Steroid transcriptional processes regulate vitamin D's metabolic functions [62]. This vitamin can suppress cell proliferation, differentiation, and apoptosis by modulating the expression of numerous genes in a tissue-specific way. These mechanisms, such as those seen in UL [25], can help to prevent neoplastic transformation and tumor progression.

Hypovitaminosis D has been linked to the development of UL in recent studies. Furthermore, some researchers suggest that adequate vitamin D blood levels are linked to a lower incidence of ULs. Vitamin D has been shown in studies to be a potential single or combination treatment [64].

The Study of Environment, Lifestyle, and Fibroids (SELF) was conducted to determine the role of hypovitaminosis D and other variables in the development of fibroids. The majority of this field's study focuses on Afro-American women, who have a higher risk of UL. In comparison to white women, vitamin D insufficiency in Afro-American women results in lower blood vitamin D levels and lower expression of the vitamin D receptor in the surrounding myometrium due to greater melanin concentrations [64].

In comparison to normal myometrium, ULs are hormonally controlled, and over-expression of PR and estrogen ER is one essential element in the genesis and proliferation of fibroma. In leiomyoma cells, vitamin D3 displayed inhibitory effects on the production of ER and PR in a dose-dependent manner [52].

Recent research has also discovered a link between the prevalence of ULs and vitamin D metabolism genetic polymorphisms. UL risk was positively linked with two single nucleotide polymorphisms near the gene 7-dehydrocholesterol reductase and rs6058017 in Agouti-signaling protein in a large cohort of African-American women [62].

There are numerous theories on how vitamin D can be used to prevent or cure UL [25]. Despite the growing body of knowledge on ULs, little is known about the role of vitamin D in their pathogenesis.

### Dietary factors

Diet may influence the risk of uterine fibroids. Indeed, several food components, particularly estrogen impacts, appear to alter endogenous hormone metabolism. As a result, differences in the occurrence of myomas might be explained in part by the dietary patterns of various countries. When looking at the effects of consuming soybeans [43], it was discovered that it has antiestrogenic effects when endogenous estrogen levels are high (premenopausal women), suggesting that soy consumption might lower fibroid risk. As indicators of soy ingestion, urinary isoflavones and lignans were examined. The study found no link with isoflavone. In a cross-sectional research in Japan, where soy intake is higher than in the United States, soy intake was not linked to fibroids (based on dietary frequency data) [43]. In TULEP, lignans were shown to be inversely associated to fibroid prevalence. Other research, on the other hand, have shown the opposite [61, 65].

A plant-based diet is thought to lower the incidence of UL by lowering endogenous hormone bioavailability. The BWHS discovered that eating more fruits and vegetables was linked to a lower incidence of UL [43, 61]. Lignans, which may be found in fruits and vegetables, were linked to a decreased risk of UL in the TULEP, which matched findings from the Italian case-control study and the BWHS [43].

The BWHS was the first epidemiologic study to show that dairy intake lowers the incidence of UL. Both high-fat and low-fat dairy had similar results. Dietary calcium, phosphorus, and the calcium-to-phosphorus ratio (a bioavailable calcium measure) were all found to be inversely related to risk [66].

The data on fish consumption and myoma risk, which the Chinese study and others do not recognize, but which the Italian case-control study reports as an inverse link. Fish intake was positively related with fibroid risk in a cohort research done in the Great Lakes region of the United States of America, with an incidence rate ratio of 1.2 for each ten-year increase of fish consumption. They did, however, discover a beneficial link with dark-meat fish, which are a good source of long-chain omega-3 PULAs [10].

However, the processes behind this link may not be limited to marine fatty acids: according to a research done in the Great Lakes region, these disparities might be due to the presence of varying levels of environmental contaminants in various nations' seafood. Polychlorinated Biphenyls, for example, have been associated to myoma prevalence in animals and have a wide range of levels in fish. Increased consumption of red meat and ham has been positively linked with UL in some studies [65].

## Conclusion

Uterine fibroids are a common source of reproductive health issues and usage of medical services. Learning about primary and secondary preventive routes requires understanding the etiology of UL start and development. Although better understanding of tumor beginnings may lead to primary preventive efforts, identifying risk factors for tumor development and symptoms may reduce the negative consequences and public health burden of these malignancies.

In principle, studies attempting to explain behavioral, social, and physiological variables that underpin disparities in UL development and growth across women of various ethnic backgrounds might provide positive results.

Finally, many questions about the causes and mechanisms of development factors that predispose remain unanswered, necessitating the continuation of these studies in order to obtain new information. Prospective studies are needed to better understand the biology and epidemiological associations, both to better understand modifiable risk factors and to shed light on the etiopathogenesis of this disease. These research findings may assist patients and health-care professionals with information that can help them better manage their UL.

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

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

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

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

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

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

## References/Литература

1. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-86. DOI:10.1093/humupd/dmw023
2. Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(2):117-22. DOI:10.1016/j.ijgo.2015.04.051
3. Bulun SE. Uterine fibroids. *New Engl J Med*. 2013;369(14):1344-55. DOI:10.1056/NEJMra1209993
4. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. DOI:10.3389/fgene.2020.512940
5. Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067-92. DOI:10.1177/1933719114533728
6. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, 2015 [Adamyan LV. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Moscow: Izdatel'stvo Nauchnogo tsentra akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni V.I. Kulakova, 2015 (in Russian)].
7. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. DOI:10.1038/s41467-019-12536-4
8. Van Heertum K, Barmat L. Uterine fibroids associated with infertility. *Womens Health (Lond)*. 2014;10(6):645-53. DOI:10.2217/whe.14.27
9. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-23. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
10. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24. DOI:10.1097/GRF.0000000000000164
11. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
12. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-63. DOI:10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6
13. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine fibroids: burden and unmet medical need. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):473-80. DOI:10.1055/s-0037-1607264
14. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, et al. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020;27(2):238-42. DOI:10.1097/GME.0000000000001438
15. Qin H, Lin Z, Vásquez E, Xu L. The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: A meta-analysis of observational studies. *Stress Health*. 2019;35(5):585-94. DOI:10.1002/smi.2895
16. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR ассоциированы с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91 [Ponomarenko IV, Polonikov AV,

- Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;10:86-91 (in Russian). DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
17. Осиновская Н.С., Иващенко Т.Э., Джемликханова Л.Х., и др. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(3):109-14 [Osinovskaya NS, Ivaschenko TE, Dzhemlikhanova LKh, et al. Features of the gene polymorphism of estrogen and progesterone receptors in women with uterine leiomyoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases/Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012;61(3):109-14 (in Russian)].
18. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., и др. Роль генов фолатного цикла в развитии миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2021;12:96-101 [Altukhova OB, Radzinsky VE, Polyakova IS, et al. The role of the folate cycle genes in development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;12:96-101 (in Russian)].
19. Бушуева О.Ю., Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., и др. Ген глутатионредуктазы GSR как возможный ген-кандидат предрасположенности к миоме матки. *Медицинская генетика*. 2021;20(3):41-6 [Bushueva OYu, Kudryavtseva OK, Barysheva EM, et al. GSR (glutathione reductase) gene as a possible candidate gene for predisposition to uterine fibroids. *Medical genetics*. 2021;20(3):41-6 (in Russian)]. DOI:10.25557/2073-7998.2021.03.41-46
20. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2022;7:81-7 [Altukhova OB, Radzinskij VE, Sirotina SS, et al. Polimorfizm genov interlejkinov i risk razvitiya miomy matki. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;7:81-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.7.81-87
21. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6151. DOI:10.3390/ijms20246151
22. Manta L, Suciú N, Toader O, et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9(1):39-45.
23. Bray MJ, Davis LK, Torstenson ES, et al. Estimating Uterine Fibroid SNP-Based Heritability in European American Women with Imaging-Confirmed Fibroids. *Hum Hered*. 2019;84(2):73-81. DOI:10.1159/000501335
24. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):194-216. DOI:10.1093/humupd/dmt042
25. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, et al. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril*. 2015;104(3):698-706. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.05.031
26. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, et al. The role of miRNA and related pathways in pathophysiology of uterine fibroids – from bench to bedside. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3016. DOI:10.3390/ijms21083016
27. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:253-60. DOI:10.2147/IJNRD.S42097
28. Bertsch E, Qiang W, Zhang Q, et al. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Mod Pathol*. 2014;27(8):1144-53. DOI:10.1038/modpathol.2013.243
29. Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(4):276-83. DOI:10.1097/GCO.000000000000185
30. Holzmann C, Kuepker W, Rommel B, et al. Reasons to reconsider risk associated with power morcellation of uterine fibroids. *In Vivo*. 2020;34(1):1-9. DOI:10.21873/invivo.11739
31. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8483. DOI:10.3390/ijms22168483
32. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, et al. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril*. 2014;102(3):621-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.06.050
33. Mäkinen N, Vahteristo P, Bützow R, et al. Exomic landscape of MED12 mutation-negative and-positive uterine leiomyomas. *Int J Cancer*. 2014;134(4):1008-12. DOI:10.1002/ijc.28410
34. Kämpjärvi K, Park MJ, Mehine M, et al. Mutations in Exon 1 highlight the role of MED12 in uterine leiomyomas. *Hum Mutat*. 2014;35(9):1136-41. DOI:10.1002/humu.22612
35. Holzmann C, Markowski DN, Koczan D, et al. Genome-wide acquired uniparental disomy as well as chromosomal gains and losses in an uterine epithelioid leiomyoma. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):19. DOI:10.1186/1755-8166-7-19
36. Edwards TL, Giri A, Hellwege JN, et al. A trans-ethnic genome-wide association study of uterine fibroids. *Front Genet*. 2019;10:511. DOI:10.3389/fgene.2019.00511
37. Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, et al Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun*. 2018;9(1):3636. DOI:10.1038/s41467-018-05428-6
38. Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;7:e37110. DOI:10.7554/eLife.37110
39. Sakai K, Tanikawa C, Hirasawa A, et al. Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population. *Sci Rep*. 2020;10(1):1197. DOI:10.1038/s41598-020-58066-8
40. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med*. 2017;35(2):181-9. DOI:10.1055/s-0037-1599090
41. Moravek MB, Yin P, Ono M, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1-12. DOI:10.1093/humupd/dmu048
42. Chwalisz K, Taylor H. Current and emerging medical treatments for uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):510-22. DOI:10.1055/s-0037-1606302
43. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):204-17. DOI:10.1055/s-0030-1251477
44. Burgess AW. Growth factors and cytokines. *Rev Cell Biol Mol Med*. 2015;1(2). DOI:10.1002/3527600906.mcb.200300155.pub2
45. Cetin E, Al-Hendy A, Ciebiera M. Non-hormonal mediators of uterine fibroid growth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):361-70. DOI:10.1097/GCO.0000000000000650
46. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85. DOI:10.1093/humupd/dmx032
47. Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:27-32 [Ponomarenko IV, Churnosov MI. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;8:27-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.8.27-32
48. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuzewska-Jóźwiak A, et al. Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1787-92. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
49. Davis BJ, Risinger JI, Chandramouli GV, et al. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35). *PLoS One*. 2013;8(6):e63909. DOI:10.1371/journal.pone.0063909
50. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1565-73.e1-18. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008
51. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-36. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.042
52. Reis FM, Bloise E, Ortega-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:13-24. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015

53. Bulun SE, Moravsek MB, Yin P, et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med.* 2015;33(5):357-65. DOI:10.1055/s-0035-1558451
54. Mok H, Feng J, Hu W, et al. Decreased serum estrogen improves fat graft retention by enhancing early macrophage infiltration and inducing adipocyte hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(1):266-72. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.232
55. Ciavattini A, Delli Carpini G, Moriconi L, et al. The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):634-7. DOI:10.1080/09513590.2017.1302418
56. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424-35. DOI:10.22074/ijfs.2015.4599
57. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, et al. Estrogen receptors and signaling in fibroids: role in pathobiology and therapeutic implications. *Reprod Sci.* 2017;24(9):1235-44. DOI:10.1177/1933719116678686
58. Pan H, Qin F, Deng F. Clinical Value of Body Mass Index and Waist-Hip Ratio in Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Uterine Leiomyomata. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;4:1-6. DOI:10.1155/2021/8156288
59. Protic O, Toti P, Islam MS, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364(2):415-27. DOI:10.1007/s00441-015-2324-3
60. Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(4):230-5. DOI:10.1097/GCO.0000000000000283
61. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. DOI:10.1111/1471-0528.14640
62. Ciebiera M, Włodarczyk M, Ciebiera M, et al. Vitamin D and uterine fibroids – review of the literature and novel concepts. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2051. DOI:10.3390/ijms19072051
63. Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815-43. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.001
64. Ciebiera M, Ali M, Prince L, et al. The significance of measuring vitamin D serum levels in women with uterine fibroids. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2098-109. DOI:10.1007/s43032-020-00363-8
65. Shen Y, Xu Q, Xu J, et al. Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(23):3249-56.
66. Orta OR, Terry KL, Missmer SA, Harris HR. Dairy and related nutrient intake and risk of uterine leiomyoma: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2020;35(2):453-63. DOI:10.1093/humrep/dez278

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023

# Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию

Н.М. Подзолкова<sup>1</sup>, В.Б. Осадчев<sup>1,2</sup>, О.Л. Глазкова<sup>1</sup>, К.В. Бабков<sup>1</sup>, Ю.В. Денисова<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Отмечено, что сексуальная активность пациенток до и после лечения пролапса тазовых органов (ПТО) во многом определяет их качество жизни и удовлетворенность от проведенного вмешательства. В предлагаемом обзоре проведен анализ современных данных о характере изменения параметров сексуальной функции при различных методах коррекции несостоятельности тазового дна. Особое внимание уделено сравнительной оценке влияния существующих хирургических техник при абдоминальном и влагалищном доступах на риск развития диспареунии de novo. На основании результатов клинических исследований и систематических обзоров установлены наиболее оптимальные пути коррекции ПТО, предложены инструменты оценки их эффективности в рутинной клинической практике, отмечена важность междисциплинарного подхода к лечению ПТО с привлечением медицинских психологов ввиду значимой роли эмоционального и поведенческого факторов в развитии сексуальной дисфункции.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, несостоятельность тазового дна, сексуальная функция, диспареуния

**Для цитирования:** Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Глазкова О.Л., Бабков К.В., Денисова Ю.В. Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию. Гинекология. 2023;25(1):31–38. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201899

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# The effect of pelvic organ prolapse and various options for its correction on female sexual function: A review

Natalia M. Podzolkova<sup>1</sup>, Vasilii B. Osadchev<sup>1,2</sup>, Olga L. Glazkova<sup>1</sup>, Kirill V. Babkov<sup>1</sup>, Yulia V. Denisova<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

The sexual activity of patients before and after the treatment of pelvic organ prolapse (POP) largely determines their quality of life and satisfaction with the intervention. This review analyzes current data on the nature of changes in sexual function in various pelvic organ prolapse correction methods. Particular attention is paid to a comparative assessment of the effect of available surgical techniques with abdominal and vaginal access on the risk of de novo dyspareunia. Based on the results of clinical studies and systematic reviews, the most optimal ways of correcting POP have been established; tools for assessing their effectiveness in routine clinical practice have been proposed; the importance of an interdisciplinary approach to the treatment of POP with the involvement of medical psychologists has been noted due to the significant role of emotional and behavioral factors in sexual dysfunction.

**Keywords:** pelvic organ prolapse, pelvic floor failure, sexual function, dyspareunia

**For citation:** Podzolkova NM, Osadchev VB, Glazkova OL, Babkov KV, Denisova YuV. The effect of pelvic organ prolapse and various options for its correction on female sexual function: A review. Gynecology. 2023;25(1):31–38. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201899

## Введение

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является высокая распространенность несостоятельности тазового дна, приводящей к пролапсу тазовых органов (ПТО), который присутствует у каждой 2-й женщины стар-

ше 50 лет [1] и при наличии симптомов значительно снижает качество жизни.

Механизм формирования ПТО наиболее наглядно отражен в теории Д. Отта, согласно которой опущение или выпадение тазовых органов является грыжей тазового дна,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Денисова Юлия Вадимовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Осадчев Василий Борисович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0000-0001-5351-0854

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9324-2866

Бабков Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6260-2734

<sup>✉</sup>Yulia V. Denisova – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Vasilii B. Osadchev – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5351-0854

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9324-2866

Kirill V. Babkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-6260-2734

при которой грыжевыми воротами служит недостаточно смыкающаяся половая щель. На основании данной теории И. Гальбаном и И. Тандлером сформулирован принцип, в соответствии с которым любой орган или часть органа, устанавливающиеся против половой щели, склонны к удлинению и гипертрофии [2].

Одним из симптомов ПТО является сексуальная дисфункция, в основе которой наиболее часто лежит субъективное ощущение потери привлекательности и страх подтекания мочи во время полового акта. Долгое время проблеме снижения параметров сексуальной функции, зачастую приводящей к полному отказу от сексуальных контактов, уделялось недостаточно внимания. В настоящее время не вызывает сомнений важность тщательного изучения характера изменения сексуальной функции у пациенток с ПТО, необходимости их коррекции, при этом выбор метода терапии должен основываться в том числе на оценке его возможного влияния на половую сферу и в максимальной степени оправдывать ожидания. В качестве лечения ПТО могут быть предложены консервативные или хирургические методы, однако их влияние на сексуальную функцию неравноценно. Хотя хирургическая коррекция выпадения органов малого таза обычно приводит к улучшению сексуальной функции, оперативное вмешательство ассоциировано с риском развития диспареунии *de novo*, особенно при влагалитном доступе. В данном обзоре представлен анализ современных данных о влиянии ПТО на параметры сексуальной функции и характер их изменения при использовании различных методов лечения данной патологии, особое внимание уделено сравнительному анализу влияния разнообразных хирургических техник при абдоминальном и влагалитном доступах на риск сексуальной дисфункции.

### **Характер изменения сексуальной функции при пролапсе гениталий**

Эксперты Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health) в 2001 г. стандартизировали терминологию, касающуюся несостоятельности тазового дна у женщин [3]. В отчете они отметили отсутствие исследований, определяющих четкое соответствие симптомов дисфункции определенных компартментов малого таза, и обозначили проведение данных исследований как одну из приоритетных задач гинекологического и урологического научных сообществ. В том же году R. Ellerkmann и соавт. впервые отметили связь нарастания степени выпадения тазовых органов не только с выраженностью недержания мочи и запоров, но и развитием сексуальной дисфункции [4]. У 69% пациенток, сообщивших о снижении сексуальной активности на фоне ПТО, отмечалась диспареуния. Другими факторами, ограничивающими сексуальную активность, являлись недержание кала (15%) и мочи (27%), выпадение органов малого таза (28%) и хроническая тазовая боль (41%).

Истинное влияние ПТО на степень нарушения сексуальной функции определить трудно, поскольку оно часто сопряжено со стрессовым недержанием мочи, в связи с чем в большинстве исследований, анализирующих симптоматику при пролапсе, в когорту включены пациентки с обеими патологиями. S. Jha и соавт. провели систематический обзор и метаанализ данных 14 статей, оценивающих сексуальную активность пациенток перед операцией при обеих патологиях, и пришли к выводу, что их вклад в нарушение сексуальной функции равнозначен [5].

Тот факт, что на сексуальную функцию человека оказывает влияние огромное количество факторов [6], еще больше

усложняет задачу. Давно установлена сильная связь между показателями физического и психического здоровья у пациенток с несостоятельностью тазового дна [7–9]. В частности, уровень сексуальной активности положительно коррелирует с восприятием пациенткой образа собственного тела и удовлетворенностью им [10]. Так, опущение или выпадение органов малого таза ассоциировано с такими депрессивными чувствами, как потеря привлекательности и снижение уровня уверенности в себе. L. Lowenstein и соавт. в проспективном исследовании, включившем 384 пациентки с ПТО II–IV стадий, обнаружили, что ни стадия, ни тип (передний, апикальный или задний) пролапса не коррелируют с показателями сексуальной функции, полученными при анализе результатов опросника PISQ-12, при этом наиболее низкие показатели сексуальной функции ассоциированы с высокой степенью нарушения восприятия пациенткой образа тела и выраженными симптомами заболевания [10]. T. Yaakobi и соавт. выявили зависимость выраженности клинических симптомов ПТО от личностных черт пациенток, в частности нейротизма и оптимизма: повышенный уровень нейротизма коррелировал с большей выраженностью симптоматики и психологического стресса, высокий уровень оптимизма оказывал обратное действие и соответствовал более высокому качеству жизни пациенток [11].

Таким образом, для повышения удовлетворенности пациентки исходом проводимого лечения может потребоваться психологическая помощь.

### **Обзор методов лечения пролапса с оценкой риска развития сексуальной дисфункции**

Пациенткам с асимптомным ПТО специфическое лечение не требуется. Исключение составляют молодые недавно родившие женщины с минимальными признаками пролапса, выявляемыми при гинекологическом осмотре, с высоким потенциалом их устранения посредством физиотерапевтических методик с целью профилактики стремительного прогрессирования пролапса на фоне дефицита эстрогенов в более позднем возрасте. Лечение пролапса с наличием клинических симптомов может проводиться консервативно – консультирование, тренировка мышц тазового дна – ТМТД (упражнения Кегеля), установка интравагинальных устройств (например, пессария) – и хирургически (реконструктивно-пластическая хирургия с сетками/имплантатами или без таковых). Выбор метода коррекции пролапса прежде всего определяется выраженностью клинических проявлений.

Неотъемлемым этапом консультирования пациенток с ПТО является оценка параметров сексуальной функции и возможного их изменения при выборе определенной нехирургической или хирургической тактики. С этой целью наиболее часто используются опросники. Единственным специализированным опросником, направленным на оценку сексуальной функции у женщин с опущением или выпадением органов малого таза и/или недержанием мочи, является PISQ-31 [12], который включает три раздела, описывающих поведенческо-эмоциональную сферу (п. 1–4), физическую сторону сексуальных отношений (п. 5–9) и взаимоотношения с партнером (п. 10–12). Для использования в рутинной клинической практике рекомендована краткая версия данного опросника – PISQ-12 [13] или для сексуально неактивных пациенток репродуктивного возраста – его пересмотренная версия PISQ-IR [14].

Основными целями лечения ПТО является регресс клинической симптоматики, ассоциированной с улучшением качества жизни, и (при консервативной тактике) замедление прогрессирования заболевания.

## Анализ эффективности консервативных методов лечения пролапса

Пациенткам с ПТО в ходе консультирования следует рекомендовать избегать подъема тяжестей (более 2 кг) и физических упражнений с высокой нагрузкой, лечение запоров и отказ от курения, так как соблюдение данных рекомендаций может способствовать уменьшению выраженности симптомов [15]. Эффективность ТМТД при ПТО оценена J. Ge и соавт. в метаанализе, опубликованном в 2021 г., на основании 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1309 пациенток в группе ТМТД и 1275 пациенток в контрольной группе [16]. ТМТД ассоциирована с более низкими баллами опросников POP-SS, POPDI-6, CRADI-8 и UDI-6, коррелирующими с тяжестью ПТО, а также с полным регрессом клинической симптоматики при I стадии пролапса по классификации POP-Q. T. Wang и соавт. в метаанализе от 2022 г. посредством оценки результатов 13 РКИ также показали, что у женщин, практикующих ТМТД, чаще, чем в контрольной группе, отмечалось уменьшение выраженности симптомов пролапса, оцениваемых при помощи опросника POP-SS (средняя разница: -1,66, 95% доверительный интервал – ДИ -2,36–-0,97;  $p < 0,00001$ ), сокращение его стадии (относительный риск – ОР 1,51, 95% ДИ 1,1– 2,01;  $p = 0,004$ ) и повышение качества жизни в целом (ОР 1,98, 95% ДИ 1,21–3,24;  $p = 0,006$ ) [17]. На сегодняшний день назначение программы ТМТД рекомендовано всем пациенткам с ПТО I–II стадий [18].

Наиболее просты и экономичны упражнения Кегеля, однако согласно метаанализу, опубликованному в 2013 г. в Библиотеке Кокрановского сотрудничества, для укрепления тазового дна и лечения стрессового недержания мочи наряду с ТМТД или электростимуляцией могут быть использованы влагалищные конусы, предложенные С. Плевником в 1985 г. [19, 20]. Следует учесть, что влагалищные конусы обоснованы к применению у молодых пациенток с сексуальной дисфункцией или недержанием мочи при отсутствии симптомного опущения тазовых органов.

Физиотерапевтические методы коррекции ПТО, в том числе электростимуляция и тренировки с биологической обратной связью, оказались более результативны, чем упражнения Кегеля [21], ввиду увеличения мышечной силы и выносливости при их использовании, а также положительного влияния на сексуальную функцию у женщин [22, 23]. Применение индивидуального пельвиометра [24], работающего по механизму биологической обратной связи, и электромиостимулятора [25] доказало свою эффективность в реабилитации молодых недавно родивших женщин с начальными признаками недостаточности тазового дна и/или родовых травм: в ходе клинических исследований положительная динамика по шкале POP-Q отмечена у 100% пациенток, а использование электромиостимулятора приводило к статистически значимому увеличению высоты сухожильного центра промежности.

Доказали свою эффективность в восстановлении нормальной анатомии малого таза и уменьшении симптомов ПТО пессарии [26]. В 2015 г. эксперты Международной федерации акушеров-гинекологов продемонстрировали, что в случае апикального пролапса эффективность пессариев сопоставима с сакроколькопексией – «золотым стандартом» хирургического лечения данной патологии, по мнению экспертов Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) [27, 28]. N. Radnia и соавт. в 2019 г. в ходе проспективного обсервационного исследования продемонстрировали, что ношение правильно подобранного пессария в течение 6–8 мес ассоциировано с высоким

уровнем удовлетворенности пациенток и значительным улучшением клинической картины, о чем сообщили 97% женщин [26]. Однако согласно данным проспективного исследования, проведенного с целью сравнительной оценки эффективности консервативного лечения ПТО путем установки пессария и оперативного вмешательства, только 2-я группа продемонстрировала значительное улучшение параметров сексуальной функции спустя 6 мес после операции ( $p < 0,0001$ ) [29].

Совместное применение пессариев и ТМТД ассоциировано с регрессом клинической симптоматики ПТО с 30 до 5 баллов при оценке с помощью опросника POPDI-6 и значительным повышением качества жизни пациенток, в среднем с 3,5 до 20,0 балла соответственно ( $p < 0,01$ ), по данным опросника PFIQ-7, в сравнении с изолированной ТМТД [30].

Следует отметить, что пессарии служат симптоматической терапией, не устраняющей причины заболевания, что может снижать уровень удовлетворенности пациенток при их применении в сравнении с хирургической коррекцией. Пессарии стоит рассматривать в качестве альтернативы хирургическому лечению или как промежуточный этап лечения пролапса перед радикальным вмешательством [31].

Безопасным и эффективным способом лечения пролапса I–II стадии позиционируется применение лазерных технологий, однако объективные данные пока отсутствуют. На данном этапе лазерное лечение стоит рассматривать как безопасную процедуру с краткосрочным результатом, обладающую значительным психологическим эффектом [31].

## Патофизиологические аспекты нарушения сексуальной функции при хирургической коррекции ПТО

На сегодняшний день все хирургические техники, применимые при опущении органов малого таза, можно разделить на абдоминальные, в том числе эндоскопическим доступом, влагалищные (предпочтительны для пациенток старше 75 лет и/или с сопутствующей патологией) и комбинированные. Консервативная коррекция пролапса в рамках подготовительного этапа к хирургическому вмешательству оправдана ввиду того, что психоэмоциональная готовность пациентки к оперативному вмешательству сопряжена с ее большей удовлетворенностью результатом [32]. Хотя радикальное лечение, как правило, приводит к улучшению/исчезновению клинических симптомов или (реже) не изменяет их, в небольшом проценте случаев после операции как с применением сетчатых имплантов, так и без них у женщин развивается диспареуния de novo, которая длительное время может приносить дискомфорт и даже приводить к апареунии. Прогностически значимые факторы развития диспареунии de novo пока не установлены, однако повышать риск в той или иной степени могут синдром хронической тазовой боли, наличие диспареунии перед операцией, а также другие нарушения сексуальной функции [33].

Учитывая многогранность природы сексуальной функции, на ее послеоперационное изменение оказывает влияние множество факторов, которые можно условно разделить на органические, эмоциональные и психологические [34]. Органические причины включают анатомические, физиологические, сосудистые, нервные и гормональные факторы, при этом наиболее часто встречается их сочетанное действие. Ярким примером могут служить синдромы клиторальной и вагинальной сосудистой недостаточности, которые напрямую связаны со снижением кровотока в половых органах в связи с атеросклерозом сосудов подвздошно-подчревного (пудендального) сосудистого русла. Снижение кровотока приводит к фиброзу гладкой мускулатуры влагалища, что

влечет за собой развитие таких симптомов, как сухость влагалища и диспареуния [35]. Помимо этого любое повреждение сосудов, кровоснабжающих половые органы, может привести к дальнейшему нарушению кровотока и развитию симптомов, снижающих сексуальную активность. Эмоциональные и психологические причины сексуальной дисфункции включают весь спектр бытовых стрессоров, прошлый сексуальный опыт, различные психические расстройства. Важную роль играет страх повреждения оперированных гениталий при половом акте.

### **Сравнительная характеристика различных хирургических техник**

Согласно данным проведенных исследований уровень сексуальной удовлетворенности значительно не различался у пациенток, перенесших субтотальную и тотальную гистерэктомию [36], что позволяет сделать вывод о незначительной роли шейки матки в сексуальной реакции, в то время как сохранение матки (через 6 мес после операции сравнивались группы пациенток, перенесших гистерэктомию и сакрокольпопексию и изолированную сакрокольпопексию) ассоциировано с более высоким уровнем желания, возбуждения и более частым достижением оргазма, что во многом обусловлено влиянием психологического фактора: наличие матки как центрального органа женской репродуктивной системы воспринимается пациентками независимо от состояния их репродуктивной функции как один из основных атрибутов женственности [37]. Удаление матки при условии недостаточной психологической подготовки может явиться триггером развития у пациентки тяжелого депрессивного расстройства [38].

S. Jha и соавт. в 2015 г. провели систематический обзор и метаанализ, направленный на статистическую оценку влияния на сексуальную функцию операций по коррекции ПТО нативными тканями (путем кольпорафии) [5]. Анализ данных 520 пациенток доказал улучшение сексуальной функции после оперативного вмешательства, в частности диспареуния уменьшилась или прошла у 47% женщин, осталась неизменной у 39% и ухудшилась у 18%; диспареуния *de novo* выявлена у 4%. Таким образом, вероятность того, что у пациентки после подобной операции диспареуния регрессирует или останется неизменной, в 4,8 раза выше вероятности ее прогрессирования или развития диспареунии *de novo*.

Наиболее часто развитие диспареунии *de novo* отмечается при сочетании задней кольпорафии с леваторопексией. Несмотря на то что подобная техника значительно улучшает анатомию промежности, данная операция может приводить к снижению сексуальной активности [39] и развитию диспареунии *de novo* у 16–26% пациенток [40, 41]. Наиболее значимым предиктором диспареунии в послеоперационном периоде является субъективное ощущение женщины уменьшения диаметра входа во влагалище, поскольку пациентки с диспареунией испытывают его гораздо чаще, чем без нее (33 и 6% соответственно) [40]. Результаты проспективного исследования, включившего 151 пациентку с ректоцеле 2 и 3-й степени, показали, что задняя кольпорафия, дополненная пликацией ректовагинальной фасции без леваторопексии, сопровождается снижением частоты диспареунии спустя 12 мес после операции (3,1% против 21% до операции), с развитием диспареунии *de novo* лишь у 1,8% [42]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что леваторопексия способствует развитию послеоперационной сексуальной дисфункции и не должна проводиться в рутинной клинической практике при операциях по поводу опущения задней стенки влагалища с формированием ректоцеле.

При методике реконструкции нативными тканями вся нагрузка вновь ложится на эндопельвикальную фасцию, дефект которой является наиболее частой причиной пролапса, что сопряжено с риском рецидива. Развитие учения о тазовой фасции как структуре, объединяющей структуры тазового дна в единое целое, и представления о важности коррекции всех ее дефектов для устранения симптомов ПТО и стрессового недержания мочи привели к разработке сетчатых эндопротезов, устанавливаемых в ходе операций влагалищным или абдоминальным доступами в ткани на значительном протяжении, что приводит к замещению собственной несостоятельной тазовой фасции и восстановлению ее связи со стенками малого таза. Сетчатые импланты представлены нерассасывающимися или рассасывающимися нитями (или их сочетанием в различном процентном соотношении), при этом способ плетения и толщина нитей определяют важнейшие для обеспечения прочности и анатомической эффективности свойства сеток: пористость, объемную плотность и степень растяжимости. Несмотря на то что теоретическое обоснование использования сеток видится вполне разумным, мнение о целесообразности их использования и сравнительной эффективности (в сравнении с использованием нативных тканей) в хирургии ПТО весьма неоднозначно, что объясняется достаточно высокой частотой развития осложнений и диспареунии *de novo* при их использовании в первое десятилетие после их внедрения. Согласно данным метаанализа от 2016 г. установка сеток из синтетических и рассасывающихся нитей и нативной ткани (I поколения) сопряжена с более низким риском рецидива патологии в ближайшие 3 года после вмешательства, однако после их установки чаще возникала потребность в повторной операции, при этом поводами помимо рецидива служили стрессовое недержание мочи или осложнения установки сетки, включая повреждение мочевого пузыря. Так, после кольпорафии повторная операция оказалась необходима лишь 5% женщин, в то время как при имплантации сетки она проводилась в 7–18% случаев [43]. Статистически значимых различий в частоте развития диспареунии *de novo* не обнаружено (ОР 0,92; 95% ДИ 0,58–1,47 на основании 11 РКИ;  $n=764$ ), однако уровень доказательности этих данных оказался низким (остальных данных, приведенных выше, – средним). Ввиду высокой частоты развития осложнений на фоне установки сетчатых имплантов в 2011 г. FDA опубликовало официальное сообщение, в котором эксперты выразили беспокойство по поводу целесообразности применения сетчатых имплантов и напомнили о необходимости дальнейшего исследования их эффективности [44]. Возможно, такое количество осложнений связано с избыточным количеством и разнообразием используемого для изготовления сеток материала, а также с недостаточным опытом их установки оперирующими гинекологами. Сообщение FDA не только привело к сокращению и даже изъятию некоторых сеток с фармацевтического рынка, но и к более тщательному выбору материала для их изготовления, строгой оценке качества и исследованию образцов сеток перед их размещением на рынке, неукоснительному соблюдению международных рекомендаций по их использованию и длительному хранению данных об исходах операции и отдаленных последствиях [45].

Предпринятые меры оказались эффективны: активнее стали применяться легкие сетки из полипропилена, наделенные свойствами биоразложения, биосовместимости и сохранения формы, также созданы и внедрены несколько комплектов с использованием синтетических имплантов из ультралегких полипропиленовых сеток с минимально

**Таблица 1. Результаты РКИ, сравнивающих абдоминальный и влагалищный доступы при лечении ПТО [59]**  
**Table 1. RCT results comparing abdominal and vaginal access in the treatment of POP [59]**

Автор, год публикации		Benson, 1996	Lo, 1998	Maher, 2004	Maher, 2011	Lucot, 2018
Группа с влагалищным доступом	Операция	КОФ	КОФ	КОФ	TVM с Prolift™	TVM
	n	42	66	48	55	128
	Дооперационный уровень сексуальной активности	–	18	31 (диспареуния: 20%)	20 (диспареуния: 15%)	–
	Уровень сексуальной активности после операции	26	14	17	–	61
	Характер изменения сексуальной функции	Диспареуния: 15%	Диспареуния: 7%	Регресс диспареунии: 43%. Диспареуния de novo: 3%	Отсутствие статистической разницы между группами	Диспареуния и апареуния: 18/61 (29,5%)
Группа с абдоминальным доступом	Операция	АСКП	АСКП	АСКП	ЛСКП	ЛСКП
	n	38	52	47	53	129
	Дооперационный уровень сексуальной активности	–	11	29 (диспареуния: 20%)	18 (диспареуния: 11%)	–
	Уровень сексуальной активности после операции	15	11	19	–	71
	Характер изменения сексуальной функции	Диспареуния: 0%	Диспареуния: 1	Регресс диспареунии: 56%. Диспареуния de novo: 2	Отсутствие статистической разницы между группами	Диспареуния и апареуния: 10/71 (14%)

Примечание. КОФ – крестцово-остистая фиксация, TVM (transvaginal MESH) – различные виды хирургических вмешательств влагалищным доступом с установкой синтетических сетчатых имплантов, АСКП – абдоминальная сакрокольпопексия, ЛСКП – лапароскопическая сакрокольпопексия.

инвазивной троакарной методикой установки. Отмечено, что не стоит слишком сильно натягивать свободные части протеза при его расправлении, так как избыточное натяжение повышает риск развития диспареунии и послеоперационных осложнений [46]. В результате средняя частота эрозий влагалища после установки легких и ультралегких полипропиленовых сеток снизилась с 11% у сеток I поколения [47] до <2% у легких и ультралегких полипропиленовых сеток и имплантов нового поколения [48–50], частота развития диспареунии de novo – до 2–8% [51, 52], однако эти результаты все еще уступают результатам установки сеток в ходе лапароскопической сакрокольпопексии, при которой средняя частота диспареунии de novo составляет ≈2,4% [53].

С. Maher и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты метаанализа, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности различных абдоминальных и влагалищных методик операций по поводу выпадения культи шейки матки после гистерэктомии [54]. Полученные данные свидетельствуют о превосходстве сакрокольпопексии лапароскопическим и лапаротомным доступами над любыми вариантами влагалищных операций по частоте развития рецидивов, послеоперационных осложнений, уровню диспареунии и необходимости повторного оперативного вмешательства. В другом крупном многоцентровом РКИ, PROSPERE 2013 г., при сравнительной оценке результатов лапароскопической сакрокольпопексии и трансвагинальной пластики с использованием сетчатых имплантов у пациенток с цистоцеле и апикальным пролапсом доля послеоперационной диспареунии в трансвагинальной группе оказалась значительно выше, чем в группе сакрокольпопексии (29,5 и 14% соответственно;  $p=0,031$ ) [55]. Важным преимуществом данной операции является размещение культи влагалища (культи шейки матки) в физиологическом положении без переноса «масс» кпереди, что предрасполагает к прогрессированию пролапса согласно упомянутому принципу И. Гальбана и И. Тандлера, и с опорой на леваторную платформу. Таким образом, лапароскопическая сакрокольпопексия и по сей день служит «золотым стандартом»

лечения переднего и апикального пролапса, сопровождаясь наилучшими параметрами сексуальной функции в послеоперационном периоде.

Все чаще в современной хирургической практике применяются роботизированные технологии. В 2016 г. две исследовательские группы провели систематические обзоры и метаанализы с целью сравнительной оценки изменения параметров сексуальной функции при проведении лапароскопической сакрокольпопексии с применением роботизированной техники и без нее [56, 57]. Статистически значимых различий в данных, полученных в обеих группах, не обнаружено. Согласно результатам проспективного когортного исследования 2018 г., включившего 107 пациенток, которым проведены лапароскопические роботизированные сакрокольпопексия или надвлагалищная ампутация матки с сакроцервикопексией, частота диспареунии de novo за первый год после операции составила 4,7%, что сопоставимо с таковой без применения роботизированных технологий [58].

Результаты РКИ, нацеленных на сравнительную оценку исходов операций по коррекции пролапса абдоминальным и влагалищным доступами, а также с использованием сеток при последнем или без них представлены в табл. 1, 2 [59].

### Заключение

Природа сексуальной функции очень сложна и подвержена влиянию множества факторов, включая физические, психологические, социальные и эмоциональные. Влияние ПТО на параметры сексуальной функции сильно варьирует среди женщин одной популяционной группы, при этом стадия пролапса не имеет решающего значения и не коррелирует со степенью нарушения, последняя в свою очередь во многом определяется психологическими факторами, что обуславливает важность психологического сопровождения при ведении пациенток с несостоятельностью тазового дна. Важное влияние на уровень послеоперационной удовлетворенности оказывает соответствие результата ожиданиям, в связи с чем особую важность приобретает подробное предоперационное консультирование с четкой постановкой целей операции,

**Таблица 2. Результаты РКИ, сравнивающих исходы операций влагалищным доступом с установкой сетчатых имплантов и без таковых [59]**  
**Table 2. RCT results comparing outcomes of vaginal access surgery with/without mesh implants [59]**

Автор, год публикации	Установка сетки (да/нет)	Число сексуально-активных пациенток/число участниц до операции	Число сексуально-активных пациенток без диспареунии	Период наблюдения	Число сексуально-активных пациенток/число участниц после операции	Характер изменения сексуальной функции	p-value
Nguyen, 2008	Нет	28/38	22	12 мес	26/37	Послеоперационная диспареуния: 4/26 (16%)	0,67
	Да	27/37	6	12 мес	23/37	Послеоперационная диспареуния: 2/23 (9%)	
Nieminen, 2010	Нет	48/97	–	3 года	44	Снижение качества сексуальной жизни: 20%. Частота послеоперационной диспареунии статистически значимо не различалась	0,18
	Да	52/105	–	3 года	51	Снижение качества сексуальной жизни: 18%. Частота послеоперационной диспареунии статистически значимо не различалась	
Whitagen, 2011	Нет	49/97	33	12 мес	51	Диспареуния de novo: 3/33 (9%)	0,75
	Да	52/93	39	12 мес	53	Диспареуния de novo: 3/39 (7,7%)	
Vollebregt, 2011	Нет	32/50	21	12 мес	–	Диспареуния de novo: 2/21 (9,5%)	0,66
	Да	31/48	20	12 мес	–	Диспареуния de novo: 3/20 (15%)	
De Tayrac, 2013	Нет	21/72	18	17 мес	–	Диспареуния de novo: 1	–
	Да	28/75	18	16 мес	–	Диспареуния de novo: 3	

проговариванием рисков возможного ухудшения сексуальной функции и развития осложнений, обсуждением тактики операции и целесообразности каждого ее этапа. В подавляющем большинстве случаев хирургическое вмешательство приводит к устранению симптомов пролапса, параметры сексуальной функции при этом улучшаются или остаются неизменными. Однако методика операции может оказывать статистически значимое влияние на исходы. Так, леваторопексия при задней кольпорафии ассоциирована с высоким риском усугубления диспареунии или развития диспареунии de novo и не рекомендована для использования в рутинной клинической практике. Вопрос о целесообразности использования синтетических сеток при передней и задней кольпорафии остается дискуссионным. В случае необходимости их применения предпочтение рекомендовано отдавать биоразлагаемым легким и ультралегким сеткам из полипропилена, причем следует избегать избыточного натяжения рукавов сетчатого импланта. Лапароскопическая сакрокольпопексия в настоящее время является «золотым стандартом» лечения апикального и переднего пролапса и сопряжена с наименьшей частотой послеоперационной диспареунии, однако данные о частоте развития диспареунии de novo после данной операции скудны, что свидетельствует о необходимости дальнейшего проведения клинических исследований, направленных на сравнительную оценку эффективности лапароскопической сакрокольпопексии и передней кольпорафии с установкой сетчатых имплантов или без них, с детальной оценкой изменения параметров сексуальной функции и уровня удовлетворенности пациенток в последующие несколько лет после операции.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

## Литература/References

- Fatton B. Sexual outcome after pelvic organ prolapse surgery. *Prog Urol*. 2009;19:1037-59.
- Глазкова О.Л. Прикладные аспекты функциональной морфологии тазового дна и промежности. Клиническая гинекология: учебное пособие. Под ред. Н.М. Подзолковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2009, с. 532-709 [Glazkova OL. Prikkladnye aspekty funktsional'noi morfologii tazovogo dna i promezhnosti. Klinicheskaja ginekologija: uchebnoie posobie. Pod red. NM Podzolkovoi. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agenstvo, 2009, p. 532-709 (in Russian)].
- Weber AM, Abrams P, Brubaker L, et al. The standardization of terminology for researchers in female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2001;12:178-86.
- Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(6):1332-7.
- Jha S, Gray T. A systematic review and meta-analysis of the impact of native tissue repair for pelvic organ prolapse on sexual function. *Int Urogynecol J*. 2015;26:321-7.
- Achtari C, Dwyer PL. Sexual function and pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19:993-1008.
- Perry S, McGrother CW, Turner K. An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: development of a psychological model. *Br J Health Psychol*. 2006;11:463-82.

8. Tettamanti G, Altman D, Iliadou AN, et al. Depression, neuroticism, and urinary incontinence in premenopausal women: a nationwide twin study. *Twin Res Hum Genet.* 2013;16:977-84.
9. Kafri R, Kodesh A, Shames J, et al. Depressive symptoms and treatment of women with urgency urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2013;24:1953-9.
10. Lowenstein L, Gamble T, Sanses TV, et al. Sexual function is related to body image perception in women with pelvic organ prolapse. *J Sex Med.* 2009;6:2286-91.
11. Yaakobi T, Handzelzalts JE, Peled Y, et al. Direct and indirect effects of personality traits on psychological distress in women with pelvic floor disorders. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23:412-6.
12. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Darrow A, et al. Sexual function after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse: A multicenter prospective study. *AJOG.* 2004;191:206-10.
13. Рыжков С.В., Остапенко А.В., Шабунина Е.Ю., и др. Оценка сексуальной функции у женщин после оперативного лечения пролапса гениталий и/или недержания мочи при напряжении. *Современные проблемы науки и образования.* 2011;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5039>. Ссылка активна на 17.01.2022 [Ryzhkov SV, Ostapenko AV, Shabunina EYu, et al. Evaluation of sexual function in women after surgical treatment of genital prolapse and/or urinary incontinence. *Modern problems of science and education.* 2011;6. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5039>. Accessed: 17.01.2022 (in Russian)].
14. Rockwood TH, Melissa L, Adegoke O, et al. The PISQ-IR: considerations in scale scoring and development. *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1105-22.
15. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic organ prolapse. *Am Fam Physician.* 2017;96:179-85.
16. Ge J, Wei XJ, Zhang HZ, Fang GY. Pelvic floor muscle training in the treatment of pelvic organ prolapse: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2021;45(1):73-82.
17. Wang T, Wen Z, Li M. The effect of pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(7):1789-801.
18. Российское общество акушеров-гинекологов, Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Клинические рекомендации «Выпадение женских половых органов». М., 2021, с. 49 [Rossiyskoie obshchestvo akusherov-ginekologov, Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia "Rossiyskoie obshchestvo urologov". Klinicheskiie rekomendatsii "Vypadeniie zhenskikh polovykh organov". Moscow, 2021, p. 49 (in Russian)].
19. Herbison GP, Dean N. Weighted vaginal cones for urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD002114.
20. Plevnik S. New method for testing and strengthening of pelvic floor (Abstract). In: Proceeding of the 15th Annual Meeting of the International Continence Society, London, 1985, p. 267-8.
21. Lee JB, Choi SY. Effects of Electric Stimulation and Biofeedback for Pelvic Floor Muscle Exercise in Women with Vaginal Rejuvenation Women. *J Korean Acad Nurs.* 2015;45(5):713-22.
22. Delneri C. Pelvic floor rehabilitation. A comparison of two methods of treatment: Vaginal cones versus functional electrical stimulation. *Europa Medicophysica.* 2000;36(1):45-8.
23. Hay-Smith J, Bø K, Berghmans LCM, et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:89-90.
24. Глазкова О.Л., Макеев Д.Ю., Хужокова И.Н., Куковенко Е.М. Возможности консервативной коррекции минимальной несостоятельности тазового дна после самопроизвольных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(4):104-8 [Glazkova OL, Makeev DYu, Khuzhokova IN, Kukovenko EM. Conservative management of pelvic floor weakness after spontaneous delivery. *Voprosy ginekologii, akusherstva I perinatologii.* 2019;18(4):104-8 (in Russian)].
25. Глазкова О.Л., Макеев Д.Ю., Шмелева С.В., и др. Электромиостимуляция в лечении начальных форм несостоятельности тазового дна после родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(3):63-8 [Glazkova OL, Makeev DYu, Shmeleva SV, et al. Electromyostimulation in the treatment of early forms of postpartum pelvic floor dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva I perinatologii.* 2021;20(3):63-8 (in Russian)].
26. Radnia N, Hajhashemi M, Eftekhari E, et al. Patient satisfaction and symptoms improvement in women using a vaginal pessary for the treatment of pelvic organ prolapse. *J Med Life.* 2019;12:271-5.
27. Betschart C, Cervigni M, Ortiz OC, et al. Management of apical compartment prolapse (uterine and vault prolapse): A FIGO Working Group report. *Neurourology Urodyn.* 2017;36(2):507-13.
28. FDA. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement of Pelvic Organ Prolapse. 2011. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/safety/alertsand-notices/ucm262760.pdf>. Accessed: 01.07.2022.
29. Rantell A. Vaginal pessaries for pelvic organ prolapse and their impact on sexual function. *Sex Med Rev.* 2019;7:597-603.
30. Cheung RY, Lee JH, Lee LL, et al. Vaginal Pessary in Women With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):73-80.
31. Дикке Г.Б., Глухов Е.Ю., Нефф Е.И., и др. Хирургическая коррекция и консервативная помощь при пролапсе тазовых органов. *Фарматека.* 2021;28(6):25-32 [Dicke GB, Glukhov EYu, Neff EI, et al. Surgical correction and conservative care for pelvic organ prolapse. *Pharmateka.* 2021;28(6):25-32 (in Russian)].
32. Kenton K, Pham T, Mueller E, Brubaker L. Patient preparedness: an important predictor of surgical outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:654.e1-6.
33. Thompson JC, Rogers RG. Surgical management for pelvic organ prolapse and its impact on sexual function. *Sex Med Rev.* 2016;4:213-20.
34. Srivastava R, Thakar R, Sultan A. Female sexual dysfunction in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:527-37.
35. Hultgren R, Sjogren B, Soderberg M, et al. Sexual function in women suffering from aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17:306-12.
36. Zolbe V, Gimbel H, Andersen BM, et al. Sexuality after total vs. Subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:191-6.
37. Costantini E, Porena M, Lazzeri M, et al. Changes in female sexual function after pelvic organ prolapse repair: role of hysterectomy. *Int Urogynecol J.* 2013;24:1481-7.
38. McPherson K, Herbert A, Judge A, et al. Psychosexual health 5 years after hysterectomy: population-based comparison with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding. *Health Expect.* 2005;8:234-43.
39. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, et al. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourology Urodyn.* 2015;34:316-21.
40. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1610-5.
41. Kahn MA, Stanton SL. Posterior colporrhaphy: its effects on bowel and sexual function. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:82-6.
42. Schiavi MC, D'Oria O, Faiano P, et al. Vaginal native tissue repair for posterior compartment prolapse: long-term analysis of sexual function and quality of life in 151 patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;24:419-23.
43. Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD012079.
44. FDA. FDA Safety Communication: UPDATE on Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse. Available at: <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm262435.htm>. Accessed: 13.01.2022.
45. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, et al. Consensus statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the use of implanted materials for treating pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2017;72:424-31.

46. Marschke J, Hengst L, Schwertner-Tiepelmann N, et al. Transvaginal single-incision mesh reconstruction for recurrent or advanced anterior vaginal wall prolapse. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1081-7.
47. Deffieux X, Letouzey V, Savary D, et al. Prevention of complications related to the use of prosthetic meshes in prolapse surgery: guidelines for clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165:170-80.
48. Altman D, Mikkola TS, Beket KM, et al. Pelvic organ prolapse repair using the uphold™ vaginal support system: a 1-year multicenter study. *Int Urogynecol J*. 2016;27:1337-45.
49. Rogowski A, Bienkowski P, Tarwacki D, et al. Retrospective comparison between the Prolift and Elevate anterior vaginal mesh procedures: 18-month clinical outcome. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1815-20.
50. Long CY, Wang CL, Wu MP, et al. Comparison of clinical outcomes using “elevate anterior” versus “Perigee” system devices for the treatment of pelvic organ prolapse. *Biomed Res Int*. 2015;479610.
51. Milani AL, Withagen MI, The HS, et al. Sexual function following trocar-guided mesh or vaginal native tissue repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *J Sex Med*. 2011;8:2944-53.
52. Letouzey V, Ulrich D, Balenbois E, et al. Utero-vaginal suspension using bilateral vaginal anterior sacrospinous fixation with mesh: intermediate results of a cohort study. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1803-7.
53. Deffieux X, Savary D, Letouzey V, et al. Prevention of the complications related to the use of prosthetic meshes in prolapse surgery: guidelines for clinical practice – literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40:827-50.
54. Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD012376.
55. Lucot JP, Cosson M, Bader G, et al. Safety of vaginal mesh surgery versus laparoscopic mesh sacropepy for cystocele repair: results of the prosthetic pelvic floor repair randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2018;74:167-76.
56. Pan K, Zhang Y, Wang Y, et al. A systematic review and meta-analysis of conventional laparoscopic sacrocolpopexy versus robot-assisted laparoscopic sacrocolpopexy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132:284-91.
57. De Gouveia De Sa M, Claydon LS, Whitlow B, Dolcet Artahona MA. Robotic versus laparoscopic sacrocolpopexy for treatment of prolapse of the apical segment of the vagina: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2016;27:355-66.
58. van Zanten F, Brem C, Lenters E, et al. Sexual function after robot-assisted prolapse surgery: a prospective study. *Int Urogynecol J*. 2018;29:905-12.
59. Fatton B, de Tayrac R, Letouzey V, Huberlant S. Pelvic organ prolapse and sexual function. *Nat Rev Urol*. 2020;17:373-90.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023

# Патогенез диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна

Е.С. Силантьева<sup>2</sup>, М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Е.К. Астафьева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГК «Мать и Дитя», Лапино, Россия

## Аннотация

Диспареуния – состояние, ассоциированное с широким спектром нозологий. Дисфункция мышц тазового дна, проявляющая себя миофасциальным синдромом или гипертонусом мышц тазового дна, может быть предиктором развития диспареунии у женщин в различных возрастных группах. Обзор посвящен современным представлениям о патогенезе диспареунии на фоне дисфункции мышц тазового дна.

**Ключевые слова:** диспареуния, дисфункция мышц тазового дна, миофасциальный синдром

**Для цитирования:** Силантьева Е.С., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Астафьева Е.К. Патогенез диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна. Гинекология. 2023;25(1):39–42. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202066

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Pathogenesis of dyspareunia associated with pelvic floor dysfunction: A review

Elena S. Silantyeva<sup>2</sup>, Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Marina B. Khamoshina<sup>1</sup>, Evgeniia K. Astafeva<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>GC "Mother and Child", Lapino, Russia

## Abstract

Dyspareunia is a condition associated with a wide range of disorders. Pelvic floor dysfunction, manifesting as a myofascial syndrome or pelvic floor muscle hypertonia, may predict dyspareunia in women in different age groups. The review addresses the current view on the dyspareunia pathogenesis associated with pelvic floor muscle dysfunction.

**Keywords:** dyspareunia, pelvic floor dysfunction, myofascial syndrome

**For citation:** Silantyeva ES, Orazov MR, Khamoshina MB, Astafeva EK. Pathogenesis of dyspareunia associated with pelvic floor dysfunction: A review. Gynecology. 2023;25(1):39–42. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202066

Диспареуния – это состояние, характеризующееся болевыми ощущениями при интимной близости [1]. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, редакция текста V (DSM-VT), она может быть определена как генито-тазовая боль/расстройство пенетрации, при котором женщина испытывает периодические генитальные боли до, во время или после вагинального проникновения [2]. Согласно мировой статистике распространенность диспареунии колеблется от 3 до 18% и это заболевание может поражать от 10 до 28% населения в течение жизни [3]. О преимущественном возрасте манифестации судить весьма затруднительно, поскольку диспареуния может быть обусловлена широким спектром нозологий, в том числе и негинекологических (табл. 1), а

также ее подразделением на поверхностную или глубокую, первичную или вторичную [4, 5]. Помимо этого, с точки зрения статистического анализа, дополнительную трудность составляет явная относительность объективности обращаемости. Традиционно большая часть женщин неохотно обсуждают подобную тему даже с врачом [6]. Чувство смущения/стыда, страха, в том числе по причине того, что имеющаяся жалоба на боль связана с сексуальной жизнью, могут снижать уровень обращаемости к специалистам [7].

К частым причинам диспареунии относят эндометриоз, воспалительные заболевания, инфекции, передаваемые половым путем, варикозное расширение вен малого таза и т.д. [8–10]. Анализ доступных источников литературы последних лет свидетельствует, что работ, посвященных болевым

## Информация об авторах / Information about the authors

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

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: essdokter@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7667-3231

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач – акушер-гинеколог. E-mail: khamoshina\_mb@pfur.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Астафьева Евгения Константиновна – врач – акушер-гинеколог Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: dr\_astafeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3332-7643

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

Elena S. Silantyeva – D. Sci. (Med.), GC "Mother and Child". E-mail: essdokter@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7667-3231

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

Evgeniia K. Astafeva – Obstetrician-Gynecologist, GC "Mother and Child". E-mail: dr\_astafeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3332-7643

синдрому, источником которого являются мышцы тазового дна, опубликовано крайне мало. Однако скелетно-мышечные элементы тазового дна, их дисфункция и состояние в целом играют важную роль в развитии диспареунии и должны учитываться при формировании тактики ведения и лечения пациенток, а также информировании населения в рамках санитарно-просветительской деятельности.

Важно отметить, что дисфункция мышц тазового дна не всегда ассоциирована исключительно со снижением их силы и выносливости, как принято считать. Она характеризуется весьма широким спектром симптомов и анатомических изменений, связанных с отклонениями функции мышц тазового дна от нормы. Возможны повышенная активность (гипертонус), пониженная активность (гипотонус), нарушение координации мышц тазового дна либо их сочетание [11]. Причины повышенной активности достаточно мало изучены. По своей сути тазовое дно является сложным аппаратом, состоящим из поперечно-полосатых мышц, тазовых нервов, эндопельвикальной фасции и связок [12]. Такая целостная интеграция необходима для качественного выполнения возложенных на нее функций, а именно – поддержания стабильности тазового пояса, удержания мочи/кала, осуществления функций мочеиспускания/дефекации и обеспечения возможности сексуального функционирования [13].

Одним из проявлений дисфункции мышечного компонента является миофасциальный синдром (МФС), характеризующийся появлением боли, ригидностью мышц и формированием триггерных точек [14]. Ранее в отношении последних использовали термин «фиброзит». Терминология «миофасциальной боли» впервые предложена американским специалистом J. Travell в 1952 г. [15]. Пациентки этой когорты обычно обращаются либо с локализованной болью на ограниченном пространстве, либо с отраженной болью. При специальном гинекологическом исследовании триггерные точки могут быть обнаружены на мышцах, вовлеченных в патологический процесс [16].

Структура МФС подразделяется на острую и хроническую формы – при хронической симптомы могут сохраняться в течение 6 мес и дольше [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что миофасциальная боль может возникать независимо от других генераторов боли (первичная миофасциальная боль) [18]. С точки зрения диагностики важно понимание различий в состоянии триггерных точек (активные и латентные), что в свою очередь актуально для постановки диагноза. Активные триггерные точки лежат в основе жалобы на боль. Они всегда болезненные, что ощущается пациенткой при осмотре, препятствуют полному удлинению мышцы, приводят к ее ослаблению, а также отвечают за локальную судорожную реакцию мышечных волокон при адекватной стимуляции. Латентные триггерные точки клинически не проявляются спонтанной болью, однако они гипервозбудимы и болезненны в ответ на пальпацию [19, 20]. Таким образом, даже если пациентка не предъявляет жалобы на боль при интимной близости, существует вероятность обнаружения латентных триггерных точек при гинекологическом осмотре. Это будет свидетельствовать о наличии МФС и необходимости лечения.

Интересным образом, с точки зрения клиницистов, могут проявляться симптомы МФС, которые, казалось бы, характерны для пациентов с иной манифестной нозологией. В исследовании, проведенном в 2015 г. при изучении реакции головного мозга на ощущение наполнения мочевого пузыря, предпринята попытка предсказать сквозь данную призму реакцию на тренировку мышц тазового дна. Авторы сообщали, что анатомическая близость органов малого таза к мышцам тазового дна может дать понимание патогенеза симптомов

**Таблица 1. Причины глубокой и поверхностной диспареунии**  
**Table 1. Causes of deep and superficial dyspareunia**

Поверхностная диспареуния	Глубокая диспареуния
Вульвит, вульвовагинит, инфекции, передаваемые половым путем	Эндометриоз, аденомиоз, миома матки, опущение органов малого таза, ретрофлексия матки
Инфекции мочевыводящих путей	Воспалительные заболевания органов малого таза, цистит
Герпетическая инфекция	Гипоэстрогения
Рубцовая деформация промежности	Доброкачественные и злокачественные новообразования
Аномалии развития	Венозный застой, спячный процесс
Пудендальная нейропатия	Геморрой, болезнь Крона
Дерматозы вульвы	
МФС	

раздражения мочевого пузыря у пациенток с МФС мышц тазового дна, так как по мере наполнения мочевого пузыря он оказывает давление на *m. levator ani* и *m. obturatorius internus*. Подобный контакт может привести к стимуляции триггерных точек и спровоцировать ошибочное ощущение позыва на мочеиспускание [21]. Также обращает на себя внимание аспект асимметричности проявлений МФС с правой и левой стороны тазового дна. M. Meister и соавт. (2019 г.) на основе работ Департамента спортивной науки Китайского университета Гонконга в ходе изучения корреляции тяжести симптомов и состояния мышечной ткани высказали предположение о том, что данный фактор может быть следствием биомеханики движения рук. Например, женщины-правши чаще держат тяжелые предметы (ребенок, сумка и т.д.) на левом боку, чтобы правая рука оставалась доступна для выполнения иных задач. Эти действия приводят к неравномерному распределению массы тела и нагрузки, что со временем может спровоцировать асимметричное напряжение мышц, особенно мышц бедра и тазового дна [22].

В настоящее время отечественные и зарубежные специалисты пока не пришли к единому мнению относительно этиологии и патогенеза МФС. Основная теория заключается в том, что боль при МФС обусловлена стимуляцией чувствительных нервов альгогенным субстратом в воспалительной среде и компрессией тканей за счет воспалительного отека. Вследствие стимуляции окончаний периферических нервов накопленными метаболитами формируется дисфункция чувствительных нервов, активируется механизм отраженной боли, развиваются гипералгезия и аллодиния. Раздражение симпатической нервной системы вызывает сужение сосудов, ухудшение кровотока, образуя тем самым порочный круг [23–25]. Помимо этого существует теория энергетического кризиса мышечных волокон. Она заключается в том, что перегрузка мышечных волокон может возникать вследствие регулярной однотипной или излишне длительной деятельности, вызывая гипоксию и ишемию. Снижение функционирования кальциевых насосов способствует накоплению кальция, что приводит к устойчивому сокращению мышц и формированию тугих тяжей [26, 27].

В 2004 г. опубликована интегрированная гипотеза миофасциальных триггерных точек, состоящая из 6 этапов. На I формируется аномальное высвобождение ацетилхолина, на II этапе возрастает напряжение в мышечных волокнах, проявляемое в виде натянутой полосы в миофасциальной триггерной точке. Согласно предложенной теории данная структура уже значительно снижает кровоток, что приводит к III стадии – локальной гипоксии. Этапы IV и V

являются следствием того, что восстановленный кислород нарушает митохондриальный энергетический метаболизм, уменьшает синтез аденозинтрифосфата, формирует дистресс тканей, что сопровождается высвобождением сенсibiliзирующих веществ. Активируется ноцицептивная система, и возникает чувство боли, запускается VI стадия вегетативной модуляции, которая в свою очередь потенцирует степень аномального высвобождения ацетилхолина (возврат к I стадии) [28]. Таким образом, формируется «порочный круг» самоподдерживающейся системы. Подобные изменения окислительно-восстановительного статуса и биохимической среды, процессы воспаления взаимосвязаны с повышением выработки серологических цитокинов, хемокинов и факторов роста, сывороточных маркеров воспаления. Повышение уровня этих биомаркеров влияет как на возникновение, так и на поддержание МФС [29].

Считается, что жесткость триггерных точек может возникать из-за гиперконтрактуры саркомера в заданной области. Гистологическое исследование биоптатов мышц из миофасциальных триггерных точек позволяет выявить структурные признаки гиперконтрактуры мышц, соответствующие длительному высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума из-за интенсивной нервной активации и генерации потенциала действия. Устойчивая гиперконтракция и активность (например, укорочение саркомера, деградация белка, набухание миофибрилл и митохондрий) согласуются с метаболическим стрессом и истощением аденозинтрифосфата [30]. Данные теории поддерживаются работами J. Shah и соавт. (2015 г.), в которых описано местное повреждение ткани (с сопутствующим повышением уровня различных медиаторов воспаления, катехоламинов, нейрогенных пептидов и цитокинов), приводящее к периферической сенсibilизации ноцицепторного окончания. Кроме того, обнаружено, что мелкие немиелинизированные афференты проявляют ретроградные нейросекреторные свойства, сходные с симпатическими волокнами, что связано с процессом, известным как нейрогенное воспаление. Далее в присутствии постоянной ноцицептивной «атаки», к примеру от активной триггерной точки ганглий задних корешков, оно высвобождает субстанцию P и пептид, родственные гену кальцитонина, в периферическую ткань. Периферическая секреция этих веществ может запустить каскад событий, включая дегрануляцию местных тучных клеток, локальную вазодилатацию, экстравазацию плазмы и возникновение сенсibilизирующей биохимической смеси. Процесс нейрогенного воспаления приводит к усиленному высвобождению эндогенных веществ, таких как брадикинин, серотонин, норадреналин, фактор роста нервов и аденозин. Их высвобождение влечет за собой формирование локальной аллодинии и гипералгезии, что усугубляет локальную болезненность тканей. В результате активные триггерные точки становятся еще более болезненными. Формируется уже центральная сенсibilизация, проявляющаяся аллодинией, гипералгезией и сопровождающаяся расширением рецептивного поля боли [31].

Моторные изменения обнаружены и в отношении латентных триггерных точек. Внутримышечные изменения включают более высокую чувствительность мышечного веретена, с более высокой ее амплитудой, более низким порогом Н-рефлекса (рефлекторное возбуждение мышцы, регистрируемое с помощью электромиографии, в ответ на электрическое раздражение чувствительного нерва) и повышенной метаболической утомляемостью [32]. Существует дискуссионная теория о формировании триггерных точек исходя из размеров мышечных волокон. В соответствии с принципом размера Хеннемана при статических мышечных нагрузках меньшие

мышечные волокна будут первыми вовлекаться в работу и сокращаться в последнюю очередь. В результате эти волокна, получившие название «Золушки», постоянно активируются и метаболически перегружаются, в отличие от более крупных двигательных мышечных волокон, которые работают не так усердно и тратят меньше времени на активацию. Это свойство делает волокна «Золушки» более восприимчивыми к мышечному повреждению и дисрегуляции кальция – ключевым факторам в формировании триггерных точек [33].

Мышцы тазового дна подвержены риску образования миофасциальных триггерных точек и гипертонуса из-за их интеграции в функционирование опорно-двигательного аппарата, работу мочевого пузыря, кишечника и сексуальное функционирование. Данный мышечный комплекс демонстрирует уязвимость к психологическому и физиологическому стрессу, однако миофасциальная боль может представлять собой и первичную дисфункцию, не связанную с каким-либо особым состоянием здоровья или очевидным повреждением тканей [34].

Не существует единых диагностических критериев МФС, особых лабораторных показателей, что затрудняет рутинную постановку диагноза. На данный момент самым оптимальным методом диагностики является физический осмотр при специальном гинекологическом исследовании – пальпация напряженных мышечных тяжей, определение триггерных точек. Давление на триггерную точку приводит к боли, ощущаемой как в непосредственной близости, так и в исследуемой области, но на небольшом расстоянии (отраженная боль) [35].

Учитывая имеющиеся данные литературы об МФС как состоянии, характерном для поперечно-полосатой мышечной ткани, на наш взгляд, уместна их концептуальная экстраполяция и на мышцы тазового дна. Это актуализирует вопрос о важности прицельного обследования пациенток с жалобами на боль при интимной близости – пальпации мышц тазового дна с определением их базового тонуса и наличия/отсутствия триггерных точек при специальном гинекологическом исследовании.

Диспареуния широко распространена, и это заболевание, безусловно, значимо влияет на качество жизни пациенток, межличностные отношения в паре, а также может послужить органической причиной развития сексуальной дисфункции. В настоящее время механизмы развития диспареунии до конца не изучены, отсутствуют четкие алгоритмы ее верификации. Поиск данных о гинекологических причинах диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна, и познание тонких механизмов ее патогенеза продолжаются.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 261 [Ginekologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. GM Savelevoi, GT Suhih, VN Serova i dr. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 261 (in Russian)].
2. Rogers RG, Pauls RN, Thakar R, et al. An international Urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2018;29(5):647-66. DOI:10.1007/s00192-018-3603-9
3. Tayyeb M, Gupta V. Dyspareunia. 2022. In: StatPearls. Treasure Island. StatPearls Publishing, 2022.
4. Alimi Y, Iwanaga J, Oskouian RJ, et al. The clinical anatomy of dyspareunia: A review. *Clin Anat.* 2018;31(7):1013-7. DOI:10.1002/ca.23250
5. Orr N, Wahl K, Joannou A, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health's (ISSWSH) Special Interest Group on Sexual Pain. Deep Dyspareunia: Review of Pathophysiology and Proposed Future Research Priorities. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):3-17. DOI:10.1016/j.sxmr.2018.12.007
6. Facchin F, Buggio L, Dridi D, et al. The Subjective Experience of Dyspareunia in Women with Endometriosis: A Systematic Review with Narrative Synthesis of Qualitative Research. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(22):12112. DOI:10.3390/ijerph182212112
7. Azim KA, Happel-Parkins A, Moses A, et al. Exploring Relationships Between Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder, Sex Guilt, and Religiosity Among College Women in the U.S. *J Sex Med.* 2021;18(4):770-82. DOI:10.1016/j.jsxm.2021.02.003
8. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018;6(3):224-33. DOI:10.1016/j.esxm.2018.04.006
9. Balabaszek K, Toborek M, Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann Med.* 2022;54(1):22-36. DOI:10.1080/07853890.2021.2014556
10. Arora V, Mukhopadhyay S, Morris E. Painful sex (dyspareunia): a difficult symptom in gynecological practice. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2020;30(9):269-75. DOI:10.1016/j.ogrm.2020.06.001
11. Grimes WR, Stratton M. Pelvic Floor Dysfunction. 2022. In: StatPearls. Treasure Island. StatPearls Publishing, 2022.
12. Jorge JMN, Bustamante-Lopez LA. Pelvic floor anatomy. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2022;7:20. DOI:10.21037/ales-2
13. Quaghebeur J, Petros P, Wyndaele JJ, De Wachter S. Pelvic-floor function, dysfunction, and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;265:143-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.08.026
14. Шимарова О.В., Малаховский В.В., Зиллов В.Г. Патофизиологическое обоснование комплексного подхода к реабилитации пациентов с миофасциальным болевым синдромом области шеи. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2020;2(1):66-70 [Shimarova OV, Malahovskii VV, Zilov VG. Patofiziologicheskoe obosnovanie kompleksnogo podhoda k reabilitacii pacientov s miofascial'nym boleвым sindromom oblasti shei. *Fizicheskaia i reabilitacionnaia medicina, medicinskaia reabilitaciia.* 2020;2(1):66-70 (in Russian)]. DOI:10.36425/rehab20422
15. Quintner J, Milton C. Myofascial pain syndrome: a bogus construct. In: EDS M Hutson, A Ward. Oxford Textbook of Musculoskeletal Medicine. 2 edn. Oxford Textbook. Oxford, 2015. DOI:10.1093/med/9780199674107.003.0014
16. Tantanap A, Chang KV. Myofascial Pain Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island. StatPearls Publishing, 2022.
17. Cao QW, Peng BG, Wang L, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases.* 2021;9(9):2077-89. DOI:10.12998/wjcc.v9.i9.2077
18. Nicol AL, Crooks M, Hsu ES, et al. Chapter 25 – Myofascial Pain Syndrome, Essentials of Pain Medicine (Fourth Edition). Elsevier, 2018; p. 207-12.e1. DOI:10.1016/B978-0-323-40196-8.00025-5
19. Celik D, Mutlu EK. Clinical implication of latent myofascial trigger point. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):353. DOI:10.1007/s11916-013-0353-8
20. Simons D, Travell JG, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. Upper half of body. 2. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.
21. Fenner A. Urinary incontinence: Brain reaction to bladder filling predicts response to pelvic floor muscle training. *Nat Rev Urol.* 2015;12(5):242. DOI:10.1038/nrurol.2015.83
22. Meister MR, Sutcliffe S, Badu A, et al. Pelvic floor myofascial pain severity and pelvic floor disorder symptom bother: is there a correlation? *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):235.e1-15. DOI:10.1016/j.ajog.2019.07.020
23. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(7):863-72.
24. Gerdle B, Kristiansen J, Larsson B, et al. Algogenic substances and metabolic status in work-related Trapezius Myalgia: a multivariate explorative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:357. DOI:10.1186/1471-2474-15-357
25. Tuckey B, Srbely J, Rigney G, et al. Impaired Lymphatic Drainage and Interstitial Inflammatory Stasis in Chronic Musculoskeletal and Idiopathic Pain Syndromes: Exploring a Novel Mechanism. *Front. Pain Res.* 2021;2:691740. DOI:10.3389/fpain.2021.691740
26. Minerbi A, Vulfsons S. Challenging the Cinderella Hypothesis: A New Model for the Role of the Motor Unit Recruitment Pattern in the Pathogenesis of Myofascial Pain Syndrome in Postural Muscles. *Rambam Maimonides Med J.* 2018;9(3):e0021. DOI:10.5041/RMMJ.10336
27. Bron C, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(5):439-44. DOI:10.1007/s11916-012-0289-4
28. Simons DG. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004;14(1):95-107. DOI:10.1016/j.jelekin.2003.09.018.
29. Moraska AF, Hickner RC, Rzasala-Lynn R, et al. Increase in Lactate Without Change in Nutritive Blood Flow or Glucose at Active Trigger Points Following Massage: A Randomized Clinical Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(11):2151-9. DOI:10.1016/j.apmr.2018.06.030
30. Saleet JM. Mechanisms of Myofascial Pain. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:523924. DOI:10.1155/2014/523924
31. Shah JB, Thaker N, Heimur J, et al. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R.* 2015;7(7):746-61. DOI:10.1016/j.pmrj.2015.01.024
32. Geri T, Gizzi L, Di Marco A, et al. Myofascial trigger points alter the modular control during the execution of a reaching task: a pilot study. *Sci Rep.* 2019;9(1):16065. DOI:10.1038/s41598-019-52561-3
33. Kadefors R, Forsman M, Zoëga B, Herberts P. Recruitment of low threshold motor-units in the trapezius muscle in different static arm positions. *Ergonomics.* 1999;42(2):359-75. DOI:10.1080/001401399185711
34. Ross V, Detterman C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health.* 2021;66(2):148-60. DOI:10.1111/jmwh.13224
35. Kodama K, Takamoto K, Nishimaru H, et al. Analgesic Effects of Compression at Trigger Points Are Associated With Reduction of Frontal Polar Cortical Activity as Well as Functional Connectivity Between the Frontal Polar Area and Insula in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. *Front Syst Neurosci.* 2019;13:68. DOI:10.3389/fnsys.2019.00068. Erratum in: *Front Syst Neurosci.* 2020;13:81.

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023

# Частота выявления ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска у женщин Кемеровской области

Н.В. Артымук<sup>✉1</sup>, А.В. Бреус<sup>1</sup>, Д.А. Артымук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить распространенность различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и частоту выявления патологических типов цитологического исследования у ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных женщин Кемеровской области.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное сплошное исследование. В исследование включены 675 женщин в возрасте от 21 до 65 лет, в среднем – 40,5±10,6 года, проживающих на территории Кемеровской области. Пациенткам проводился забор материала из цервикального канала для полуквантитативного ВПЧ-типирования и цитологического исследования с окраской по Папаниколау (PAP-тест) методом жидкостной цитологии. ВПЧ-положительным пациенткам проведено ВПЧ-типирование с количественным определением 14 типов ВПЧ ВКР методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени». Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1.

**Результаты.** Частота выявления ВПЧ ВКР у женщин Кемеровской области в возрастной группе 21–65 лет составляет в среднем 17,8% и снижается с возрастом. ВПЧ 16-го типа превалировал и выявлен у 31,6% женщин. У 19,2% женщин диагностирован 31-й подтип, у 18,3% – 35-й подтип ВПЧ, у 16,7% – 33-й подтип ВПЧ. Наиболее редко выявлялись 39, 56 и 66-й подтипы ВПЧ. Один подтип ВПЧ ВКР выявлен у 26,7% женщин, два подтипа – у 6,7%, три и более подтипов – у 66,6% женщин. Частота выявления CIN 1, 2, 3-й степени по данным цитологического исследования составила соответственно 3,3, 0,8 и 0,7%. HSIL (CIN 2–3) выявлена в 1,5% случаях, LSIL (CIN 1) – в 3,3% случаях. Частота выявления CIN 1 у ВПЧ(+) женщин оказалась выше и составила 13,3% vs ВПЧ(-) – 1,0% ( $\chi^2=43,197$ ;  $p<0,001$ ). CIN 2 и CIN 3 выявлялась только у ВПЧ(+) пациенток. HSIL+ диагностирована у 7,9% ВПЧ(+) женщин ( $\chi^2=39,778$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что инфицированность ВПЧ ВКР у жительниц Кемеровской области в возрасте 21–65 лет составляет в среднем 17,8% и снижается с возрастом. Преобладающим подтипом ВПЧ является 16-й подтип, реже выделяются подтипы 31, 35 и 33. У ВПЧ-положительных женщин патологические результаты цитологического исследования выявляются статистически значимо чаще.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, LSIL, HSIL, типирование вируса папилломы человека, распространенность вируса папилломы человека

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Бреус А.В., Артымук Д.А. Частота выявления ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска у женщин Кемеровской области. Гинекология. 2023;25(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201923

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## The incidence of HPV infection of high carcinogenic risk in women of the Kemerovo region

Natalia V. Artyumuk<sup>✉1</sup>, Anastasia V. Breus<sup>1</sup>, Dmitrii A. Artyumuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the prevalence of various types of human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk (HCR) and the rate of abnormal findings of cytological examination in HPV-positive and HPV-negative women of the Kemerovo region.

**Materials and methods.** A continuous cross-sectional study was conducted. The study included 675 women aged 21 to 65 (mean age 40.5±10.6 years) residing in the Kemerovo region. Patients were sampled from the cervical canal for semi-quantitative HPV-typing and cytological examination with Papanicolaou staining (PAP-test) using a liquid-based cytology method. For HPV-positive patients, an HPV typing with the quantification of 14 HCR HPV types was performed by polymerase chain reaction with real-time detection. Statistical data processing was performed using the StatSoft Statistica 6.1 software bundle.

**Results.** The mean rate of HCR HPV detection in women of the Kemerovo region in the age group of 21–65 years is 17.8% and decreases with age. HPV type 16 prevailed and was detected in 31.6% of women. In 19.2% of women, the HPV subtype 31 was diagnosed; in 18.3%, the subtype 35; in 16.7%, the subtype 33. The HPV subtypes 39, 56, and 66 were the rarest. One subtype of HCR HPV was detected in 26.7% of women, two subtypes in 6.7%, and three or more subtypes in 66.6% of women. According to the cytological examination, CIN 1, 2, and 3 rates were 3.3, 0.8, and 0.7%, respectively. HSIL (CIN 2–3) was detected in 1.5% of cases, LSIL (CIN 1) in 3.3%. The rate of CIN 1 in HPV(+) women was higher: 13.3% vs 1.0% in HPV(-) ( $\chi^2=43.197$ ;  $p<0.001$ ). CIN 2 and CIN 3 were reported in HPV(+) patients only. HSIL+ was diagnosed in 7.9% of HPV(+) females ( $\chi^2=39.778$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** Thus, the study results showed that the mean infection rate of HCR HPV in women of the Kemerovo region at the age of 21–65 years is 17.8% and decreases with age. HPV subtype 16 is predominant; subtypes 31, 35, and 33 were less common. In HPV-positive women, abnormal findings of cytological examination were significantly more common.

**Keywords:** human papillomavirus of high carcinogenic risk, LSIL, HSIL, typing of human papillomavirus, prevalence of human papillomavirus

**For citation:** Artyumuk NV, Breus AV, Artyumuk DA. The incidence of HPV infection of high carcinogenic risk in women of the Kemerovo region. Gynecology. 2023;25(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201923

## 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 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: artyumuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

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

**Р**ак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее поддающихся профилактике и лечению форм рака, если он предотвращается вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ), выявляется на ранней стадии и эффективно контролируется. По мнению Всемирной организации здравоохранения, профилактика и раннее лечение РШМ очень рентабельны, при этом во всем мире РШМ остается одной из самых серьезных угроз для жизни женщин и в глобальном масштабе 1 женщина умирает от РШМ каждые 2 мин, что является недопустимым и не может далее продолжаться [1].

В настоящее время установленной причиной РШМ является ВПЧ. ВПЧ является наиболее распространенной в мире инфекцией, передающейся половым путем, и связан с раком аногенитальной области и ротоглотки. Он вызывает почти 100% случаев РШМ и большую часть случаев рака ротоглотки [2]. В настоящее время в мире насчитывается 291 млн ВПЧ-положительных женщин, поэтому ВПЧ-инфекция остается одной из самых распространенных вирусных инфекций в мире [3]. Считается, что с подтипами ВПЧ 16 и 18 связано большинство случаев РШМ. За ними следуют подтипы ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, которые вместе составляют примерно 90% случаев РШМ во всем мире [4].

Вирусная нагрузка и тип вируса являются основными факторами прогрессирования ВПЧ от инфекции до интраэпителиальных поражений шейки матки и рака. Курение, воздействие гормонов и ВИЧ являются дополнительными воздействиями, повышающими риск развития рака [5].

Распространенность ВПЧ и его подтипов различается в популяциях [3]. Так, например, систематический обзор эпидемиологических исследований, проведенных в Казахстане, показал, что ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) выявляется у 43,8–55,8% женщин [6, 7]. При этом наиболее часто выявлялись подтипы 16 (27,7%), 31 (13,6%), 52 (9,9%), 18 (9,6%) и 33 (3,6%) [7].

По данным исследования К. Vinodhini и соавт. (2012 г.), среди женского населения в целом 32,1% из 576 281 гинекологически здоровой и нездоровой женщины являются носителями ВПЧ, а самая высокая распространенность обнаружена в Азии и Африке – 45,5 и 29,6% соответственно [8].

По данным исследования, проведенного G. Magalhães и соавт. (2021 г.), в котором приняли участие более 50 тыс. человек всех возрастов, частота выявления ВПЧ у женщин в цервикальном канале составляет 24,11% [9]. Установлено, что распространенность выявления ВПЧ выше у женщин в Бразилии (35,2%), чем в Центральной Америке (13%) и Западной Европе (9%) [10]. Другое исследование, проведенное в Бразилии, – систематический обзор и метаанализ, включавший 139 источников и 57 513 участников, показал распространенность ВПЧ 25,41% (95% доверительный интервал 22,71–28,32) [11].

Среди женщин с нормальной цитологией шейки матки распространенность ВПЧ растет, и она составила, по данным исследования, проведенного L. Vruni и соавт. (2019 г.), в 2007 и 2019 г. 9,9 и 11,7% соответственно. Распространенность ВПЧ у женщин в Океании составила 21,8–30,9%, Африке – 21,1%, Европе – 14,2%, Америке – 11,5%, Азии – 9,4% [12].

По данным С.И. Роговской и соавт. (2012 г.), ВПЧ ВКР выявляется у 16,6–20,5% женщин Российской Федерации в возрасте от 30 до 40 лет. В структуре циркулирующих ВПЧ ВКР

преобладает 16-й тип (32,3%), на 2-м месте – 31-й тип (16,5%), доля остальных типов (18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) составляет от 13,5% (56-й тип) до 5,7% (59-й тип). Установлены статистически достоверные различия частоты выявления и структуры ВПЧ ВКР в группах лиц разного возраста и социального статуса [13]. Исследование, проведенное в г. Иркутске Е.В. Беляевой и соавт. (2018 г.), установило распространенность ВПЧ – 21,1%, среди женщин – 21,9%, среди мужчин – 16,4% [14]. Частота выявления ВПЧ ВКР значительно различалась в исследованиях, проведенных ранее в различных городах РФ, так, в Москве она составляла 24,7%, в Санкт-Петербурге – 31,5%, в Карелии – 35,0%, в Екатеринбурге – 38,9% [13]. При этом большинство исследователей отмечали преобладание в популяции 16-го подтипа ВПЧ, существенно реже встречался 18-й подтип, далее – 56 и 31-й [13].

У пациенток с заболеваниями шейки матки структура выявления ВПЧ отличается от структуры выявления ВПЧ в общей популяции. Так, по данным Н.И. Брико и соавт. (2017 г.), среди пациенток с РШМ наиболее часто сообщалось о ВПЧ 16 (47,0%), ВПЧ 18 (15,0%), ВПЧ 31 (5,0%) [15].

По данным С.И. Роговской и соавт. (2012 г.), этиологическая структура РШМ несколько различается в регионах РФ. Безусловным лидером являются 16 и 18-й подтипы ВПЧ, однако в Москве и Обнинске эти подтипы выявляются у 81,4 и 83,3% женщин с РШМ, а в республике Тыва – почти у всех пациенток (97,4%) с РШМ [13].

Пик заболеваемости ВПЧ приходится примерно через 10 лет после полового дебюта, обычно в возрасте от 24 до 30 лет для обоих полов. Несмотря на то что распространенность ВПЧ снижается с возрастом, некоторые исследования показывают второй поздний пик заболеваемости у женщин на 5-м десятилетии жизни [9].

Исследование, проведенное в Латинской Америке, показало, что распространенность ВПЧ у большинства женщин достигает пика в возрасте до 25 лет, сразу после начала половой жизни, и снижается с возрастом. Общая распространенность ВПЧ составляет 26% у женщин моложе 25 лет, снижается до 12% у женщин в возрасте 35–44 лет, однако снова возрастает до 22% у женщин старше чем 54 года. U-образная возрастная кривая распространенности ВПЧ является характерной именно для Латинской Америки. Второй пик ВПЧ-инфекции среди пожилых женщин авторы связывают с гормональными изменениями, предшествующими менопаузе, изменениями полового поведения мужчин и женщин или даже с более высокими показателями персистенции ВПЧ в более старшем возрасте [3].

Количество проведенных эпидемиологических исследований по распространенности различных подтипов ВПЧ ВКР в РФ ограничено и демонстрирует противоречивые данные, что, вероятно, отражает не только различный дизайн исследования, количество исследуемых подтипов и возраст пациенток, включенных в исследование, и наличие заболеваний шейки матки, но и влияние региональных и географических особенностей.

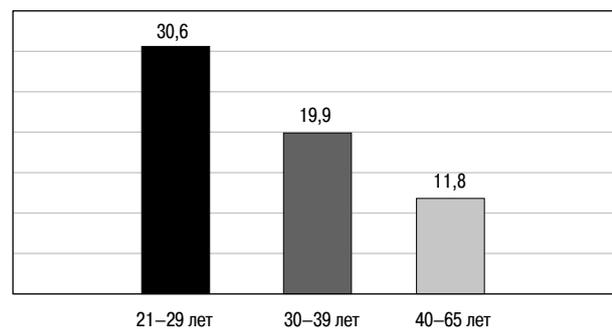
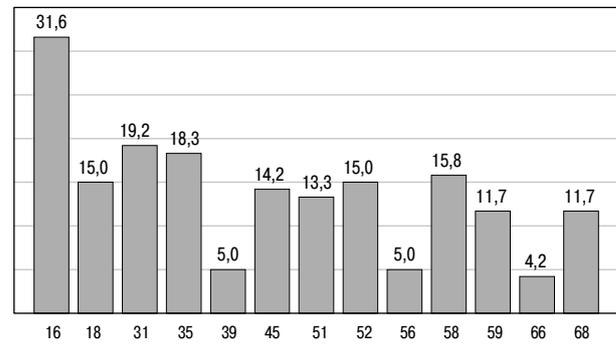
**Цель исследования** – оценить распространенность различных типов ВПЧ ВКР и частоту выявления патологических типов цитологического исследования у ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных женщин Кемеровской области.

**Бреус Анастасия Владимировна** – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ.  
E-mail: breus42rus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5509-8856

**Дмитрий Анатольевич Артымук** – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: martynych98@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7099-4405

**Anastasia V. Breus** – Clinical Resident, Kemerovo State Medical University.  
E-mail: breus42rus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5509-8856

**Dmitrii A. Artyumuk** – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: martynych98@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7099-4405

**Рис. 1. Частота выявления ВПЧ ВКР в различных возрастных группах, %.****Fig. 1. The prevalence of human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk (HCR) in different age groups, %.****Рис. 2. Частота выявления подтипов ВПЧ ВКР у женщин Кемеровской области (n=120), %.****Fig. 2. The prevalence of HCR HPV subtypes in women of the Kemerovo region (n=120), %.****Таблица 1. Результаты цитологического исследования у ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных женщин****Table 1. Cytological findings in HPV-positive and HPV-negative women**

ВПЧ-статус	CIN 1, абс. (%)	CIN 2, абс. (%)	CIN 3, абс. (%)	LSIL, абс. (%)	HSIL+, абс. (%)
Всего (n=605)	20 (3,3)	5 (0,8)	4 (0,7)	20 (3,3)	9 (1,5)
ВПЧ(+), (n=113)	15 (13,3)	5 (4,4)	4 (3,5)	15 (13,3)	9 (7,9)
ВПЧ(-), (n=492)	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	0
$\chi^2, p$	43,197; $p < 0,001$	21,951; $p < 0,001$	17,532; $p < 0,001$	43,197; $p < 0,001$	39,778; $p < 0,001$

## Материалы и методы

Дизайн исследования: одномоментное сплошное. В исследование включены 675 женщин в возрасте от 21 до 65 лет, в среднем – 40,5±10,6 года. Исследование проводилось на клинической базе ФГБОУ ВО Кемеровской области «Клиника женского и мужского здоровья «Фенарета»» в период 2019–2021 гг. Критерии включения в исследование: возраст 21–69 лет, проживание на территории Кемеровской области, желание участвовать в исследовании. Критерии не включения в исследование: возраст младше 21 года и старше 65 лет, проживание за пределами Кемеровской области, установленный ранее диагноз LSIL (CIN 1)+, нежелание участвовать в исследовании. Пациенткам одновременно проводился забор материала из цервикального канала для полуколичественного ВПЧ-типирования и цитологического исследования с окраской по Папаниколу (РАР-тест) методом жидкостной цитологии. ВПЧ-положительным пациенткам проведено ВПЧ-типирование с количественным определением 14 типов ВПЧ ВКР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Обследование на ВПЧ ВКР в соскобе эпителиальных клеток методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме «реального времени» проведено 675 пациенткам. Жидкостная цитология соскоба с шейки матки проведена у 605 женщин. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, лицензионное соглашение – ВХХR006D092218FAN11. Для оценки статистической значимости количественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считали различие  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты проведенного исследования показали, что ВПЧ ВКР выявлен у 120 (17,8%) женщин Кемеровской области. При этом частота выявления ВПЧ ВКР снижалась с возрастом (рис. 1).

В возрастной группе 21–29 лет ВПЧ ВКР выявлен у 31/111 (30,6%) женщин, в возрастной группе 30–39 лет – у 57/287 (19,9%) женщин, в группе 40–65 лет – у 34/288 (11,8%).

Частота выявления различных подтипов ВПЧ ВКР представлена на рис. 2.

При этом один подтип ВПЧ ВКР выявлен у 32 (26,7%) женщин, два подтипа – у 8 (6,7%) и три и более подтипов – у 80 (66,6%) женщин.

Подтип 16 превалировал и выявлен у 38 (31,6%) женщин. У 23 (19,2%) женщин диагностирован 31-й подтип ВПЧ, у 22 (18,3%) – 35-й подтип ВПЧ, у 20 (16,7%) – 33-й подтип ВПЧ. У 19 (15,8%), женщин выявлен 58-й подтип ВПЧ, у 18 (15,0%) – 18 и 52-й подтипы, у 17 (14,2%) – 45-й подтип, у 16 (13,3%) – 51-й подтип, у 14 (11,7%) – 59 и 68-й подтипы. Наиболее редко – у 6 (5,0%) женщин – выявлялись 39 и 56-й подтипы ВПЧ и у 5 (4,2%) – 66-й подтип ВПЧ.

Цитологическое исследование проведено 605 женщинам, 92 ВПЧ-положительным женщинам и 398 ВПЧ-негативным женщинам.

Результаты цитологического исследования представлены в табл. 1.

Частота выявления CIN 1, 2, 3 по данным цитологического исследования, у женщин 21–65 лет без анамнеза заболеваний шейки матки составила соответственно 3,3, 0,8 и 0,7%. HSIL (CIN 2–3) у женщин Кемеровской области выявлена в 9 (1,5%) случаях, LSIL – в 20 (3,3%). При HSIL, как правило, выявлялось несколько подтипов ВПЧ ВКР. У всех 9 женщин с HSIL зарегистрирован 16-й подтип, у 7 – 35-й подтип, у 6 – 18, 31, 33, 51, 52, 58-й подтипы, у 5 – 56-й подтип, у 2 – 60, 62-й подтипы.

Частота выявления CIN 1 у ВПЧ(+) женщин оказалась выше и составила 15 (13,3%) относительно женщин ВПЧ(-) – 5 (1,0%;  $\chi^2=43,197$ ;  $p < 0,001$ ). CIN 2 ( $\chi^2=21,951$ ;  $p < 0,001$ ) и CIN 3 ( $\chi^2=17,532$ ;  $p < 0,001$ ) выявлялись только у ВПЧ(+) пациенток. Соответственно, HSIL+ диагностирована у 9 (7,9%) ВПЧ(+) женщин. У ВПЧ(-) женщин ни одного случая выявления HSIL+ не зарегистрировано ( $\chi^2=39,778$ ;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования показали, что частота выявления ВПЧ ВКР у женщин Кемеровской области в возрастной группе 21–65 лет составляет 17,8%, что в целом соответствует опубликованным ранее данным С.И. Роговской и соавт. (2012 г.) [13]. Однако это масштабное исследование проведено в другой возрастной группе у женщин РФ в возрасте от 30 до 40 лет, при этом ВПЧ ВКР выявляется у 16,6–20,5% [13]. Данные зарубежных исследований, которые проводились в различных странах на гинекологически здоровых и больных женщинах, демонстрируют большой диапазон распространенности ВПЧ: от 9% в Европе до 55,8% в Казахстане [3, 6–8, 11]. Исследование, проведенное в Нижнем Новгороде с 630 женщинами с дисплазией шейки матки, показало, что уровень общей инфицированности этих женщин ВПЧ ВКР составляет 41,8% [16]. Более того, исследование, проведенное в Румынии, показало, что инфицированность ВПЧ может различаться в этнических группах, проживающих на территории одной страны [17].

По нашим данным, у женщин Кемеровской области отсутствует U-образная возрастная кривая распространенности ВПЧ, которая характерна для некоторых стран Латинской Америки [3]. Частота выявления ВПЧ у женщин с возрастом снижается, и в возрастной группе 40–65 лет она в 3 раза меньше, чем в возрасте 21–29 лет.

Результаты проведенного нами исследования показали, что у женщин Кемеровской области преобладает подтип ВПЧ 16 и выявляется у 31,6% женщин, что соответствует большинству проведенных ранее исследований [13, 15, 16]. В настоящее время доказано, что ВПЧ 16 является основным выделяемым подтипом как в популяции [13], так и в группе женщин с CIN [16].

Нами установлено, что у женщин Кемеровской области лидирующими подтипами ВПЧ помимо 16-го являются 31, 35 и 33-й подтипы, а наиболее редко выявляются 39, 56 и 66-й подтипы ВПЧ. Данные по преобладающим подтипам ВПЧ, за исключением ВПЧ 16, крайне противоречивы. Например, у женщин в Нижнем Новгороде помимо 16-го подтипа преобладали 18, 33 и 56-й подтипы [16]. Установлено, что у корейских здоровых женщин преобладает 53-й подтип вируса, который выявляется у 9,69% ВПЧ-положительных женщин, далее выявляются подтипы ВПЧ 58 (7,9%) и ВПЧ 52 (7,81%) [18]. В Китае у пациенток с CIN преобладающими подтипами ВПЧ являются 16, 52, 58 [19]. В Эфиопии у женщин с различными заболеваниями шейки матки преобладает преимущественно подтип ВПЧ 16, но также 52, 35 и 18-й подтипы [20]. В Кении преобладали подтипы ВПЧ 16, 35, 52 и 18 [21]. У польских женщин с аномальной цитологией так же, как у жительниц Камеруна, преобладали подтипы ВПЧ 16 и 18 [22, 23]. Среди македонских женщин ВПЧ 16, 31 и 18-го подтипов ассоциировался с CIN и РШМ [24].

Нами установлено, что подавляющее большинство женщин являются носителями двух и более подтипов ВПЧ ВКР, один подтип выявляется только у 1/3 женщин. Ранее об инфицировании несколькими подтипами вирусов, особенно в ситуации реализации CIN и РШМ, сообщали и другие авторы [21, 25]. У всех женщин с HSIL в нашем исследовании зарегистрирован ВПЧ 16.

Результаты нашего исследования показали, что частота выявления CIN 1, 2, 3 по данным цитологического исследования у женщин 21–65 лет без анамнеза заболеваний шейки матки составляет соответственно 3,3, 0,8 и 0,7%. HSIL у женщин Кемеровской области выявлена в 1,5% случаях, LSIL – в 3,3% случаях.

Частота выявления CIN 1 у ВПЧ(+) женщин оказалась выше, чем у женщин ВПЧ(-) – 1,0% ( $p=0,05$ ). HSIL+ диагностирована у 7,9% ВПЧ(+) женщин. Следует отметить, что у ВПЧ(-) женщин ни одного случая выявления HSIL+ не зарегистрировано. Сходные данные получены ранее Т.Е. Белокриницкой и соавт. (2015 г.) у женщин Забайкальского края: частота выявления HSIL в популяции составила 1,4%, ни в одном случае HSIL не выявлена у ВПЧ-негативных женщин [25].

По данным К. Ascituo и соавт. (2020 г.), кумулятивный показатель заболеваемости у постменопаузальных женщин составил 29,7% (95% доверительный интервал 24,8–30,1) для HSIL и оказался хуже для ВПЧ-положительных женщин (39,5%, 107/271) и 0% среди женщин с отрицательным результатом на мРНК ВПЧ (60,5%, 164/271;  $p=0,002$ ) [26].

Полученные данные согласуются с общепризнанным фактом, что ВПЧ является основным фактором риска развития РШМ, и скрининг РШМ в настоящее время у женщин старше 25–30 лет ориентирован на типирование ВПЧ ВКР в большинстве стран мира [27].

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что инфицированность ВПЧ ВКР у жительниц Кемеровской области в возрасте 21–65 лет составляет в среднем 17,8% и снижается с возрастом. Преобладающим подтипом ВПЧ является 16-й, который диагностируется у 30,5% женщин, реже выделяются подтипы 31, 35 и 33. У большинства женщин диагностированы три и более подтипа ВПЧ ВКР. У ВПЧ-положительных женщин патологические результаты цитологического исследования выявляются статистически значимо чаще. У ВПЧ-негативных женщин не зарегистрировано случаев HSIL, что еще раз подтверждает необходимость первичного проведения ВПЧ-ориентированного скрининга.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н.В. Артымук – разработка дизайна исследования, редактирование публикации; А.В. Бреус – сбор данных, статистическая обработка материала; Д.А. Артымук – сбор данных, написание текста публикации.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. NV Artyumuk – the study design, article editing, AV Breus – data collection, statistical data processing, DA Artyumuk – data collection, writing the article.

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

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ, протокол №212 от 21.09.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kemerovo State Medical University, protocol №212, 21.09.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- World Health Organization Director-General Calls for All Countries to Take Action to Help End the Suffering Caused by Cervical Cancer. World Health Organization, Geneva, 2018. Available at: <https://www.who.int/news/item/18-05-2018-who-dg-calls-for-all-countries-to-take-action-to-help-end-the-suffering-caused-by-cervical-cancer/> Accessed: 10.07.2022.
- de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health.* 2021;8:552028. DOI:10.3389/fpubh.2020.552028
- Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(2):e9560. DOI:10.1590/1414-431X20199560
- Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies. *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(4):286-96. DOI:10.1016/j.semradonc.2021.04.001
- Aimagambetova G, Azizan A. Epidemiology of HPV Infection and HPV-Related Cancers in Kazakhstan: a Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1175-80. DOI:10.22034/APJCP.2018.19.5.1175
- Junerbayeva GM, Kurmanov ZhB, Kulmagambetova AZh, Uralbayeva AM. Epidemiology of human papillomavirus in women of Aktobe region. *West Kazakhstan Med J.* 2015;4:49-52.
- Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):771-7. DOI:10.1007/s00404-011-2155-8
- Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, et al. Update on human papilloma virus – part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. DOI:10.1016/j.abd.2020.11.003
- Wendland M, Villa LL, Unger ER, et al. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil. *Brazil Study Sci Rep.* 2020;10(1):4920.
- Colpani FS, Falchetta AB, Bidinotto NL, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229154.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, et al; ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021.
- Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012;1(62):25-33 [Rogovskaya SI, Mikheeva IV, Shipulina OYu. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Russia. *Epidemiologia i vaksinoprofilaktika.* 2012;1(62):25-33 (in Russian)].
- Беляева Е.В., Токарская О.А., Белохвостикова Т.С., Баирова Т.А. ЧАСТОТА Инфицирования вирусом папилломы человека населения города Иркутска. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(5):141-7 [Belyaeva EV, Tokarskaya OA, Belokhvastikova TS, Bairova TA. frequency of human papilloma virus in irkutsk population. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(5):141-7 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2018-3.5.21
- Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., и др. ВПЧ-ассоциированные заболевания в структуре онкогинекологической патологии и инфекций, передаваемых половым путем, в Москве и России. *Инфекция и иммунитет.* 2017;7(4):359-66 [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, et al. HPV-associated diseases in the structure of female reproductive tract tumors and sexually transmitted infections in Moscow and Russia. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017;7(4):359-66 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-2017-4-359-366
- Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Черневская О.М., и др. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин г. Нижнего Новгорода. *Здоровье населения и среда обитания.* 2020;3(324):44-7 [Brusnigina NF, Makhova MA, Chernevskaya OM, et al. Detection Rates of Human Papillomavirus Associated with Cervical Cancer in Women of Nizhny Novgorod. *Public Health and Life Environment.* 2020;(3):44-7 (in Russian)]. DOI:10.35627/2219-5238/2020-324-3-44-47
- Ilisiu MB, Hashim D, Andreassen T, et al. HPV Testing for Cervical Cancer in Romania: High-Risk HPV Prevalence among Ethnic Subpopulations and Regions. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):89. DOI:10.5334/aogh.2502
- Ouh YT, Min KJ, Cho HW, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(1):e14. DOI:10.3802/jgo.2018.29.e14
- Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(6):1329-37. DOI:10.1007/s00404-020-05787-w
- Derbie A, Mekonnen D, Nibret E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Ethiopia: an updated systematic review. *Virol J.* 2022;19(1):13. DOI:10.1186/s12985-022-01741-1
- Menon S, Wusiman A, Boily MC, et al. Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163965. DOI:10.1371/journal.pone.0163965
- Bebyn MG, Śledzińska P, Wojtysiak J, et al. HPV RNA and DNA testing in Polish women screened for cervical cancer – A single oncological center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;268:129-34. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.11.427
- Tagne Simo R, Djoko Nono AG, Fogang Dongmo HP, et al. Prevalence of precancerous cervical lesions and high-risk human papillomavirus types in Yaounde, Cameroon. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(9):1339-45. DOI:10.3855/jidc.15218
- Aleksioska-Papestiev I, Chibisheva V, Micevska M, Dimitrov G. Prevalence of Specific Types of Human Papiloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women. *Med Arch.* 2018;72(1):26-30. DOI:10.5455/medarch.2018.72.26-30
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., и др. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундир-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Доктор.Ру.* 2015;2(12):14-7 [Belokrinitskaya TYe, Frolova NI, Tarbayeva DA, et al. Assotsiatsii genital'nykh infektsii i virusa papillomy cheloveka kak konfaundir-factory tservikal'noi intraepitelial'noi neoplazii. *Doctor.Ru.* 2015;2(12):14-7 (in Russian)].
- Asciutto KC, Borgfeldt C, Forslund O. 14-type HPV mRNA test in triage of HPV DNA-positive postmenopausal women with normal cytology. *BMC Cancer.* 2020;20:1025. DOI:10.1186/s12885-020-07498-6
- Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med.* 2019;17(1):228. DOI:10.1186/s12916-019-1460-0

Статья поступила в редакцию /

The article received:

16.07.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Предикция аденомиоза у больных с миомой матки

С.В. Шрамко<sup>1</sup>, В.Н. Зорина<sup>2</sup>, А.Е. Власенко<sup>1</sup>, М.А. Сабанцев<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>2</sup>ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова», Новокузнецк, Россия

## Аннотация

Цель. Определить клинико-anamnestические и иммунологические предикторы аденомиоза путем разработки прогностической модели миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование выполнено в условиях ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова» с 2012 по 2019 г. В модель включены 284 женщины с гистологически подтвержденной миомой матки, из них в 34,9% (99/284) – миома сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома матки являлась «изолированной». Для построения математической модели использовалась логистическая регрессия.

Результаты. Предикторами аденомиоза у больных с миомой матки установлены возраст 43 года и старше, сопутствующая гиперплазия эндометрия, хронические воспалительные заболевания шейки матки, менометроррагия, наличие родов, патология эндометрия в анамнезе, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аппендэктомия в анамнезе, содержание в сыворотке крови лактоферрина более 1,8 мг/л, интерлейкина-6 – более 2,8 пг/мл. Точность модели – 91%, чувствительность – 90%, специфичность – 92%, прогностическая ценность положительного результата – 85%, прогностическая ценность отрицательного результата – 94%.

Заключение. Установленные предикторы аденомиоза позволяют клиницистам прогнозировать риск развития и наличие аденомиоза у больных с миомой матки, облегчая выбор эффективной тактики лечения.

**Ключевые слова:** аденомиоз, миома матки, предикторы аденомиоза

**Для цитирования:** Шрамко С.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е., Сабанцев М.А. Предикция аденомиоза у больных с миомой матки. Гинекология. 2023;25(1):49–54. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201802

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Prediction of adenomyosis in patients with uterine fibroids

Svetlana V. Shramko<sup>1</sup>, Veronika N. Zorina<sup>2</sup>, Anna E. Vlasenko<sup>1</sup>, Maksim A. Sabantsev<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

<sup>2</sup>State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the clinical, anamnestic, and immunological predictors of adenomyosis by developing a prognostic model of uterine fibroids with concomitant adenomyosis.

**Materials and methods.** A retrospective single-center study was conducted at Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, from 2012 to 2019. The model included 284 women with histologically confirmed uterine fibroids, of which 34.9% (99/284) were fibroids with adenomyosis and 65.1% (185/284) were “isolated” uterine fibroids. Logistic regression was used to develop the mathematical model.

**Results.** Predictors of adenomyosis in patients with uterine fibroids have been established: age 43 years and older, concomitant endometrial hyperplasia, chronic inflammatory diseases of the cervix, menometrorrhagia, history of childbirth, history of endometrial disorders, varicose veins of the lower extremities, history of appendectomy, blood serum lactoferrin of more than 1.8 mg/L, interleukin-6 levels more than 2.8 pg/mL. The model has an accuracy of 91%, a sensitivity of 90%, a specificity of 92%, a positive predictive value of 85%, and a negative predictive value of 94%.

**Conclusion.** The established predictors of adenomyosis allow for predicting the risk of adenomyosis in patients with uterine fibroids, facilitating effective treatment choices.

**Keywords:** adenomyosis, uterine fibroids, adenomyosis predictors

**For citation:** Shramko SV, Zorina VN, Vlasenko AE, Sabantsev MA. Prediction of adenomyosis in patients with uterine fibroids. Gynecology. 2023;25(1):49–54. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201802

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сабанцев Максим Андреевич** – врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова». E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

**Шрамко Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shramko\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

**Зорина Вероника Николаевна** – д-р биол. наук, зам. дир. по научной работе ФГУП Гос.НИИ ОЧБ. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru; ORCID: 0000-0001-9183-7663

**Власенко Анна Егоровна** – канд. техн. наук, преподаватель каф. кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6454-4216

✉ **Maksim A. Sabantsev** – Obstetrician-Gynecologist, Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

**Svetlana V. Shramko** – D. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: shramko\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

**Veronika N. Zorina** – D. Sci. (Biol.), State Research Institute of Highly Pure Biopreparations. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru; ORCID: 0000-0001-9183-7663

**Anna E. Vlasenko** – Cand. Sci. (Techn.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6454-4216

## Введение

Аденомиоз – заболевание миометрия с неизвестной распространенностью и патогенезом, обусловленное проникновением эктопического эндометрия в окружающий миометрий с его последующей гиперплазией или без таковой [1]. Из всего множества теорий патогенеза, существующих на сегодняшний день, ни одна не может обосновать нюансы различных клинических форм и локализаций заболевания [2]. Ранее аденомиоз считался заболеванием женщин в возрасте после 40 лет и многорожавших, но сейчас все чаще наблюдается у молодых женщин с бесплодием [3, 4]. Аденомиоз часто сочетается с миомой матки и эндометриозом, сопровождается тазовой болью, меноррагией и диспареунией [5–7]. Сочетанные формы заболеваний характеризуются рецидивирующим течением, часто неэффективным лечением и высокой частотой выполнения гистерэктомии [8]. Низкий эффект лечебных мероприятий при сочетанных формах заболевания объясняется различием патогенетических механизмов миомы матки и аденомиоза [8]. Дело в том, что в основе механизмов патогенеза миомы матки лежат процессы, связанные с нарушением рецепции и синтеза прогестерона, при этом в лечении используются блокаторы прогестероновых рецепторов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [9]. В свою очередь аденомиоз признан эстроген-ассоциированным заболеванием, и препаратами 1-й линии являются прогестины, система внутриматочная терапевтическая с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) и аГнРГ [3]. При этом убедительные данные последних лет свидетельствуют о том, что миома матки и аденомиоз имеют общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза и развиваются из мезенхимальных стволовых клеток, расположенных в зоне Junction Zone, а разница в их числе и регуляции определяет характер пролиферативного процесса в матке [10, 11].

Выбор метода лечения у больных с сочетанными формами заболеваний является сложной задачей. Международные рекомендации по лечению аденомиоза на сегодняшний день нет, несмотря на доказанное положительное воздействие ЛНГ-ВМС, диеногеста и аГнРГ [3, 12]. В российских клинических рекомендациях дополнительно к перечисленным средствам указаны нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность которых доказана (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2) и обоснована, так как аденомиоз демонстрирует уникальный эстроген-управляемый воспалительный процесс [6, 13, 14]. Согласно клиническим рекомендациям у больных с миомой матки применение органосохраняющих методик – эмболизации маточных артерий (ЭМА) и фокусированной ультразвуковой абляции под контролем магнитно-резонансной томографии – МРТ (MRgFUS) является альтернативой хирургическому лечению [7]. При этом недостаточность лечебного эффекта ЭМА в некоторых случаях рядом авторов объясняется частым сочетанием миомы матки с аденомиозом, что требует его верификации перед выбором метода лечения [8, 15], так же как и полезность MRgFUS – при сочетанных формах заболеваний считается сомнительной [16]. Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у больных эндометриозом является предметом жаркой дискуссии, тем не менее глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом (2013 г.) причислил КОК к препаратам 1-й линии терапии [17]. Однако многие авторы указывают на сомнительную целесообразность применения данной группы средств для устранения дисменореи и боли у больных аденомиозом по причине способности КОК потенцировать развитие эндометриоза [16, 18]. В свою очередь у пациенток

с миомой матки, нуждающихся в контрацепции и страдающих аномальными маточными кровотечениями (АМК), КОК широко применяются и имеют доказанную эффективность (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3) [7, 19]. Таким образом, диагностика аденомиоза у пациенток с миомой матки имеет принципиальное значение при выборе тактики ведения и оптимальной программы лечения.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование позволяет с высокой степенью вероятности верифицировать аденомиоз, но при этом не лишено субъективизма в связи с разнообразием сонографических особенностей, затрудняющих интерпретацию данных [20]. Эффективность МРТ в верификации аденомиоза неоднозначна, тем более что использование метода для рутинной диагностики не рекомендуется и в ряде случаев исследование может быть малодоступным [6, 21, 22]. В связи с этим поиск эффективных клинических, анамнестических и иммунологических предикторов аденомиоза с целью его верификации и прогнозирования чрезвычайно актуален. С этой целью Т. Tellum и соавт. в 2018 г. предложили сонографические и клинические предикторы аденомиоза. По мнению авторов, наличие кист миометрия, веерообразного эхо, гиперэхогенных островков, глобулярной матки, расширенной соединительной зоны в сагитальной плоскости коррелирует с определенной степенью дисменореи, указывая на высокую степень вероятности аденомиоза (чувствительность метода – 85%, специфичность – 78% [23]. Значимым прогностическим маркерам аденомиоза у больных с миомой матки рядом исследователей считается уровень СА-125 [24]. С. Jiang и соавт. в 2017 г. при выборе способа хирургического доступа и лечения аденомиоза наряду с показателями СА-125 предлагают учитывать количество тромбоцитов (PLT), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) [24]. С целью верификации аденомиоза S. Bodur и соавт. в 2013 г. рекомендуют использовать показатель среднего объема тромбоцитов – клинического маркера хронического воспалительного процесса как одного из ведущих патогенетических механизмов аденомиоза и эндометриоза [25]. По мнению Z. Özkan и соавт. (2012 г.), клинико-анамнестическими особенностями, указывающими на наличие аденомиоза, являются дисменорея, неменструальная тазовая боль, менометроррагия, перименопаузальный возраст, наличие беременностей и операций на матке в анамнезе, в том числе биопсии эндометрия [26]. В свою очередь D. Vavilis и соавт. в 1997 г. обнаружили тесную связь аденомиоза с паритетом, кесаревым сечением, искусственными абортми, дисменореей, АМК и поздним сроком наступления менархе [27]. Мы в свое исследование наряду с клинико-анамнестическими данными сочли важным включить классические маркеры воспалительной реакции – острофазный белок лактоферрин (ЛФ) и провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (ИЛ-6), поскольку аденомиоз признан хроническим воспалительным заболеванием, обусловленным изменением иммунной реактивности [28, 29].

## Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ (ретроспективное исследование) особенностей преморбидного фона и клинико-анамнестических данных у 284 женщин с миомой матки и аденомиозом, прооперированных в плановом порядке на базе ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова». Из них в 34,9% (99/284) случаев миома матки сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома являлась «изолированной». Критериями включения в исследование послужили информ-

рованное добровольное согласие пациента, наличие миомы матки, аденомиоза или их сочетания, требующих гистерэктомии. Критериями исключения являлись злокачественные новообразования матки и придатков матки, острые воспалительные процессы какой-либо локализации.

Изучено содержание ЛФ и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем, забор крови выполнялся накануне операции.

Процедура статистического анализа проводилась с помощью статистического пакета IBM-SPSS Statistics 22. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для построения математической модели аденомиоза использовалась логистическая регрессия – метод принудительного включения. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась при помощи теста Хосмера–Лемешева. Применялся критерий Колмогорова–Смирнова для двух выборок. Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой. Определение порогового балла при построении скрининговой шкалы осуществлялось с помощью критерия Юдена.

## Результаты

С целью прогнозирования риска аденомиоза нами построена математическая модель. Всего выборка включала 284 женщины с диагностированной миомой, из них в 34,9% (99/284) случаев миома сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома являлась «изолированной». Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками.

Для категоризации количественных переменных рассчитан индекс веса категорий переменных WOE – рассчитывается путем разбиения переменной на интервалы с последующим объединением их таким образом, чтобы максимизировать различия по частоте встречаемости зависимой переменной (рассчитывался только для переменных, уровень которых статистически значимо различался в группах сравнения). Выявлено 3 интервала для возраста женщин: в возрасте менее 33 лет миомы в сочетании с аденомиозом не наблюдалось, только «изолированная» миома; в возрасте 34–45 лет миома в сочетании с аденомиозом зарегистрирована у 20% женщин, «изолированная» миома – у 80%; старше 43 лет – у 42% женщин выявлено сочетание аденомиоза и миомы и у 58% – «изолированная» миома, различия между возрастными категориями по частоте встречаемости сочетания миомы и аденомиоза статистически значимы ( $\chi^2=33,3$ ;  $p<0,001$ ). Весь диапазон изменения уровня ЛФ разбит на 2 интервала: до 1,17 мг/л и 1,18 мг/л и выше. Уровень ЛФ выше 1,18 мг/л встречался в группе женщин с сочетанием аденомиоза и миомы в 88% случаев, а в группе женщин с «изолированной» миомой – в 53% случаев, различия статистически значимы ( $\chi^2=16,3$ ;  $p<0,001$ ). Диапазон изменения ИЛ-6 разбит на 2 интервала: до 2,8 нг/л и 2,9 нг/л и выше. Доля женщин с ИЛ-6 выше 2,9 нг/л в группе с сочетанием миомы и аденомиоза составила 82%, а в группе с «изолированной» миомой – 40%, различия статистически значимы ( $\chi^2=16,1$ ;  $p<0,001$ ).

Для построения прогностической модели вся выборка разделена на обучающую и тестовую, в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определя-

лись параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществлялась проверка качества.

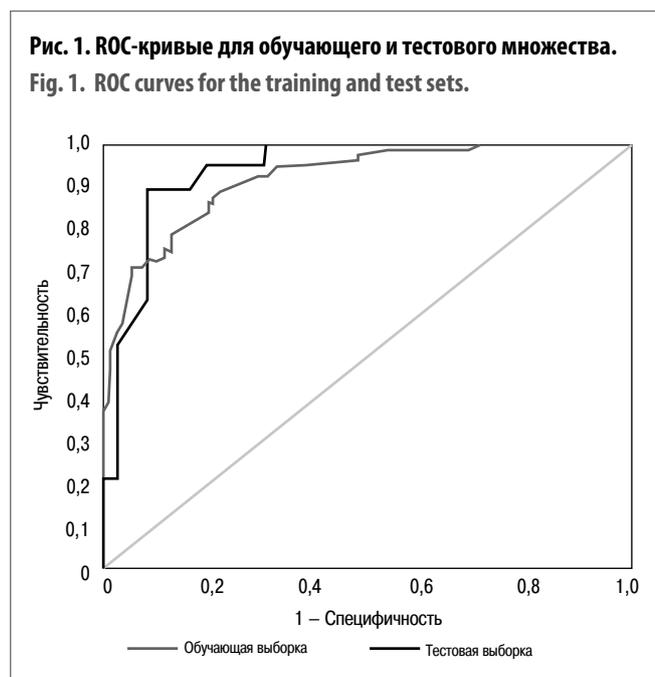
В обучающую выборку вошло 80% всех записей (229 случаев), в тестовую – 20% (55 случаев), разделение на выборки выполнялось методом рандомизации. Отбор переменных для включения в модель определялся по формуле:

$$k=N \times p/10$$

где  $k$  – максимальное число входных переменных, включенных в модель;  $N$  – объем выборки;  $p$  – минимальное из значений, характеризующих долю случаев «с аденомиозом» и «без аденомиоза». В нашем случае объем выборки составил 284 случая, доля «случаев с аденомиозом» – 34,9%, доля «случаев без аденомиоза» – 65,1%. Исходя из формулы максимальное число входных переменных, которое может быть включено в модель, равнялось 10. В результате проведения статистического анализа установлено, что значимыми факторами риска развития аденомиоза являются возраст 43 года и старше (79% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 45% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=33,3$ ;  $p<0,001$ ), сопутствующая гиперплазия эндометрия (33% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 10% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=21,0$ ;  $p<0,001$ ), хронические воспалительные процессы шейки матки (60% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 25% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=23,7$ ;  $p<0,001$ ), менометроррагия (67% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 42% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=18,5$ ;  $p<0,001$ ), наличие родов (94% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 62% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=26,1$ ;  $p<0,001$ ), патология эндометрия в анамнезе (50% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 10% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=41,3$ ;  $p<0,001$ ), варикозная болезнь нижних конечностей (27% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 4% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=22,5$ ;  $p<0,001$ ), аппендиэктомия в анамнезе (17% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 2% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=16,5$ ;  $p<0,001$ ), содержание ЛФ более 1,8 мг/л (88% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 53% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=16,3$ ;  $p<0,001$ ), сывороточный уровень ИЛ-6 более 2,8 пг/мл (82% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 40% в группе с «изолированной» миомой,  $\chi^2=16,1$ ;  $p<0,001$ ). Число влияющих факторов (10 факторов) соответствует максимально допустимому числу анализируемых признаков для построения модели.

На основе выявленных факторов риска строилась прогностическая модель. В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия – метод принудительного включения. Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве. Результаты моделирования представлены оценками коэффициентов ( $b$ ), статистической значимостью входных переменных ( $p$ ), оцененной с помощью теста Вальда ( $W$ ), отношением шансов и его 95% доверительным интервалом. Результаты моделирования представлены в табл. 1.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера–Лемешева  $\chi^2_{HL}=4,86$ ,  $df=8$  ( $p=0,772$ ). Результаты теста свидетельствовали о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различались. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова–Смирнова для двух выборок. Полученные значения ( $D=0,67$ ,  $df=10$ ;  $p=0,013$ ) свидетельствуют о том, что кумулятивные распре-



деления вероятностей для случаев «без аденомиоза» и «с наличием аденомиоза» различаются статистически значимо, а модель обладает классифицирующей способностью.

Итоговое уравнение модели прогноза наличия аденомиоза у женщин с миомой выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-9,18 + 1,47 \times x_1 + 0,68 \times x_2 + 1,62 \times x_3 + 2,19 \times x_4 + 2,47 \times x_5 + 2,08 \times x_6 + 1,37 \times x_7 + 1,38 \times x_8 + 1,02 \times x_9 + 0,82 \times x_{10}))),$$

где  $p$  – вероятность наличия аденомиоза,  $x_1$  – сопутствующая гиперплазия эндометрия,  $x_2$  – хронические воспалительные процессы шейки матки,  $x_3$  – менометроррагия,  $x_4$  – наличие родов,  $x_5$  – патология эндометрия в анамнезе,  $x_6$  – варикозная болезнь вен нижних конечностей,  $x_7$  – аппендэктомия в анамнезе,  $x_8$  – ЛФ более 1,18 мг/л,  $x_9$  – ИЛ-6 более 2,8 пг/мл,  $x_{10}$  – возраст 43 года и старше.

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,92, на тестовом – 0,94. Для применения разработанной модели на практике на ее основе разработана скрининговая шкала (путем округления баллов логистической регрессии). Сопутствующей гиперплазии эндометрия соответствует 15 баллов, хроническим воспалительным процессам шейки матки – 7 баллов, менометроррагии – 16 баллов, наличию родов – 22 балла, патологии эндометрия в анамнезе – 25 баллов, варикозной болезни нижних конечностей – 21 балл, аппендэктомии в анамнезе – 14 баллов, уровню ЛФ более 1,19 мг/л – 14 баллов, уровню ИЛ-6 более 2,9 нг/мл – 10 баллов, возрасту женщины старше 43 лет – 8 баллов, базовый балл – 10 баллов. Для каждой конкретной женщины определяли наличие указанных факторов риска. За каждый обнаруженный фактор присваивали соответствующий ему балл и определяли сумму всех присвоенных баллов с учетом базового балла (базовый балл соответствует базовому риску и всегда равен 10 для всех женщин). Если эта сумма выше критического порога, то с высокой долей вероятности у пациентки миома будет сочетаться с аденомиозом. Для определения пороговой суммы рассчитан индекс Юдена  $J$  – в нашем случае это точка 100, где  $J=0,68$ .

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве (рис. 1).

**Таблица 1. Параметры модели прогноза развития аденомиоза у женщин с миомой**

**Table 1. Parameters of the model for the predicting of adenomyosis in women with fibroids**

Факторы	B	W	p	Отношение шансов
Сопутствующая гиперплазия эндометрия без атипии	1,47	8,49	0,004	4,35 [1,62–11,71]
Хронические воспалительные процессы шейки матки	0,68	4,01	0,045	1,98 [1,05–4,64]
Менометроррагия	1,62	4,54	0,033	5,06 [1,13–37,45]
Наличие родов	2,19	9,96	0,002	8,96 [2,3–34,96]
Патология эндометрия в анамнезе	2,47	23,50	0,000	11,79 [4,35–31,96]
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2,08	11,72	0,001	8,03 [2,44–26,46]
Аппендэктомия в анамнезе	1,37	4,30	0,038	3,92 [1,09–23,62]
ЛФ более 1,18 мг/мл	1,38	4,12	0,042	3,96 [1,05–14,96]
ИЛ-6 более 2,8 пг/мл	1,02	3,72	0,054	2,77 [1,06–10,62]
Возраст 43 года и старше	0,82	3,78	0,052	2,27 [1,05–5,78]
Константа	-9,18	26,35	0,001	–

Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска, которые выявлены у женщины, – 101 и выше, то с вероятностью 85% миома у нее будет сочетаться с аденомиозом. Разработанная скрининговая шкала апробирована на тестовой выборке. Точность модели (общая доля верно выявленных случаев аденомиоза) составила 91% (50/55). Чувствительность модели – способность предсказывать наличие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом выше порогового среди всех женщин с аденомиозом) – составила 90% (17/19). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом ниже порогового среди всех женщин без аденомиоза) – составила 92% (33/36). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия аденомиоза, если модель его предскажет (доля женщин с аденомиозом среди всех женщин со скрининговым баллом выше порогового значения), – составила 85% (17/20). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия аденомиоза, если модель предскажет его отсутствие (доля женщин без аденомиоза среди всех женщин со скрининговым баллом, ниже порогового значения), – составила 94% (33/35).

## Обсуждение

Диагностика аденомиоза у больных с миомой матки является чрезвычайно сложной задачей, а его наличие имеет принципиальное значение при выборе лечебной тактики [23, 30]. МРТ характеризуется высокой диагностической значимостью, но является дорогостоящим методом и не всегда доступным. Трехмерное ультразвуковое сканирование с доплерометрией признано наиболее эффективным способом диагностики, достигающим значимости гистологической верификации, при этом метод имеет ограничения и в значительной степени зависит от оператора [30]. В нашем исследовании весомым предиктором аденомиоза установлено наличие родов, что согласуется с ранними данными других исследователей [31]. Кроме того, характерным клиническим признаком, указывающим на наличие аденомиоза у пациентки с миомой матки, явилась менометроррагия, что также совпадает с мнением других авторов [32], хотя ряд исследо-

вателей отрицают существование различий в клинической симптоматике у больных с изолированной миомой матки и миомой матки в сочетании с аденомиозом [33]. В качестве предикторов аденомиоза нами установлено наличие гиперплазии и полипов эндометрия, а также хронического воспалительного процесса шейки матки, но в литературных источниках подобные данные отсутствуют. При этом множественные указания на наличие клинической симптоматики у данной категории больных позволили нам предположить существование прямой связи патологии эндометрия, традиционно требующей внутриматочных вмешательств, с последующим развитием воспаления в ответ на травму – одного из ведущих патогенетических механизмов аденомиоза [25], что в конечном итоге закономерно реализуется тазовой болью и менометроррагией [32]. В нашем исследовании определен риск развития аденомиоза у больных с наличием варикозной болезни. Наличие такой связи не случайно, и ее необходимо рассматривать с позиции генетически детерминированной соединительнотканной недостаточности, способствующей проникновению эндометрия через неполноценную базальную мембрану [34, 35], тем более что у больных аденомиозом имеется еще ряд факторов, усугубляющих несостоятельность базальной мембраны: воспалительные процессы и роды, о чем говорилось ранее. Риск развития аденомиоза у больных с соединительнотканной недостаточностью еще требует дальнейшего изучения, также как и уточнение влияния аппендэктомии в патогенетических механизмах развития заболевания. На сегодняшний день не подлежит сомнению важная роль лимфоидной ткани червеобразного отростка в формировании иммунной защиты организма в целом [36]. На наш взгляд, высокую частоту воспалительных процессов шейки матки, установленную нами у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза, необходимо расценивать проявлением существующей иммуносупрессии.

## Выводы

Идея поиска предикторов аденомиоза путем ретроспективного анализа клинико-anamnestических и иммунологических данных у пациенток с миомой матки реализовалась построением эффективной модели и разработкой скрининговых баллов (чувствительность – 90%, специфичность – 92%). Предложенный метод позволяет при наличии сочетания миомы и аденомиоза обоснованно воздерживаться от альтернативных методов лечения (MRgFUS, ЭМА), склоняясь к оперативным способам, а также исключить рискованное назначение КОК. В отсутствие репродуктивных планов и с целью терапии АМК у пациенток с наличием аденомиоза метод дает возможность обоснованно применять ЛНГ-ВМС и нестероидные противовоспалительные средства, исключая назначения КОК, тогда как при изолированной миоме матки и необходимости контрацепции – без риска применять КОК, а при наличии показаний и условий – обоснованно склоняться в пользу MRgFUS или ЭМА.

## Заключение

Установленные нами предикторы аденомиоза будут полезны клиницисту при выборе тактики лечения у больных с миомой матки. При этом необходимо продолжить поиск высокоэффективных способов неинвазивной и общедоступной верификации аденомиоза.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Шрамко – концепция и дизайн исследования, сбор и исследование материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.А. Зорина – концепция и дизайн исследования, редактирование; А.Е. Власенко – статистическая обработка данных; М.А. Сабанцев – сбор и исследование материала, написание текста, редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. SV Shramko – the study concept and design, the data collection and analysis; statistical data processing, writing the article; VA Zorina – the study concept and design, editing; AE Vlasenko – statistical data processing; MA Sabantsev – the data collection and analysis, writing the article, editing.

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №3 от 26.05.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, protocol №3 dated 05.26.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)- Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
- Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(3):77-82 [Al-Jefout M, Artymuk NV. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(3):77-82 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. DOI:10.12688/f1000research.17242.1
- Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional Zone Endometrium Morphological Characteristics and Functionality: Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(2):107-17. DOI:10.1159/000505650
- Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, et al. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006-2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):94.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.01.016
- Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Миома матки. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2020 [Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2020 (in Russian)].

8. Xiang Y, Sun Y, Yang B, et al. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: A new insight into its pathophysiology. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8381-91. DOI:10.1111/jcmm.14718
9. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* 2019;10(1):5785. DOI:10.1038/s41467-019-13708-y
10. Tanos V, Balami S, Lingwood L. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):418-27. DOI:10.1097/GCO.0000000000000572
11. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(2):485. DOI:10.3390/jcm9020485
12. Rathinam KK, Abraham JJ, S HP, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):531-45. DOI:10.1007/s00228-021-03256-0
13. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update.* 2021;27(6):1086-97. DOI:10.1093/humupd/dmab017
14. Тихончук Е.Ю., Асагурова А.В., Адамян Л.В. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2016;11:42-8 [Tihonchuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV. Molekulyarno-biologicheskie izmeneniya endometriya u zhenshchin s naruzhnym genitalnym endometriozom. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;11:42-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.11.42-8
15. Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., Олейникова О.Н. Современные подходы к эмболизации маточных артерий в лечении лейомиомы матки (обзор литературы). *Гинекология.* 2015;17(2):65-9 [Damirov MM, Belozеров GE, Oleynikova ON. Modern approaches to uterine artery embolization in the treatment of uterine leiomyoma (review). *Gynecology.* 2015;17(2):65-9 (in Russian)].
16. Huang YQ, Zhou SG, Wang J, et al. [Feasibility and safety of MRgFUS ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a preliminary study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019;99(15):1152-5 (in Chinese)]. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.15.007
17. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68. DOI:10.1093/humrep/det050
18. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159-70. DOI:10.1093/humupd/dmq042
19. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157-78. DOI:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
20. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;25(2):257-64. DOI:10.1016/j.jmig.2017.08.653
21. Sam M, Raubenheimer M, Manolea F, et al. Accuracy of findings in the diagnosis of uterine adenomyosis on ultrasound. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(3):842-50. DOI:10.1007/s00261-019-02231-9
22. Dunselman GA, 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
23. Tellum T, Nygaard S, Skovholt EK, et al. Development of a clinical prediction model for diagnosing adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;110(5):957-64.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.06.009
24. Jiang C, Liu C, Guo J, et al. CA125 modified by PLT and NLR improves the predictive accuracy of adenomyosis-derived pelvic dense adhesion. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6880. DOI:10.1097/MD.0000000000006880
25. Bodur S, Gün I, Alpaslan Babayigit M. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas (Zenica).* 2013;10(1):59-62.
26. Özkan ZS, Kumbak B, Cilgin H, et al. Coexistence of adenomyosis in women operated for benign gynecological diseases. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):212-5. DOI:10.3109/09513590.2011.593669
27. Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J, et al. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(1):36-8.
28. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Носенко Е.Н. Роль иммуновоспалительной реактивности в развитии болевого синдрома при аденомиозе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016;60(1):40-4 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko OM. The role of inflammatory and immune reactivity in developing pain in adenomyosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016;60(1):40-4 (in Russian)].
29. Беженарь В.Ф., Линдэ В.А., Аракелян Б.В., и др. Аденомиоз и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022;71(1):109-18 [Bezhenar VF, Linde VA, Arakelyan BV, et al. Adenomyosis and fertility: a modern view of the problem. A literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2022;71(1):109-18 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD78939
30. Ecker AM, Chamsy D, Austin RM, et al. Use of Uterine Characteristics to Improve Fertility-Sparing Diagnosis of Adenomyosis. *J Gynecol Surg.* 2018;34(4):183-9. DOI:10.1089/gyn.2017.0112
31. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1571-6. DOI:10.1007/s00404-011-2180-7
32. Filip G, Balzano A, Cagnacci A. Histological evaluation of the prevalence of adenomyosis, myomas and of their concomitance. *Minerva Ginecol.* 2019;71(3):177-81. DOI:10.23736/S0026-4784.18.04291-0
33. Ates S, Ozcan P, Aydin S, Karaca N. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(3):307-12. DOI:10.1111/jog.12905
34. Bazot M, Thomassin-Naggara I, Daraj E, Marsault C. Imaging of chronic pelvic pain. *J Radiol.* 2008;89(1 Pt 2):107-14.
35. Smol'nova TIu. Features hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Klin Med (Mosk).* 2013;91(10):43-8 (in Russian)].
36. Kaderli R. Incidental appendectomy: standard or unjustified risk? *Ther Umsch.* 2014;71(12):753-8 (in German). DOI:10.1024/0040-5930/a000621

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование

Ф.Р. Кутуева<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>2</sup>, Н.И. Тапильская<sup>3</sup>, А.Е. Николаева<sup>4</sup>, А.А. Поромов<sup>✉5</sup>, О.А. Пустотина<sup>6</sup>

<sup>1</sup>СПбГБУЗ «Женская консультация №22», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Дизайн исследования. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев Флюковаг, сертаконазол, 300 мг (АО «Отисифарм», Россия; производитель ООО «Альтфарм» Россия), и оригинального препарата Залаин®, сертаконазол, 300 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в терапии вульвовагинального кандидоза.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациентки (18–55 лет) с неосложненным кандидозным вульвовагинитом, проходившие лечение в амбулаторных условиях. Рандомизированы 220 человек в 2 группы: 1-я (n=110) получала однократно вагинальные суппозитории Флюковаг, 2-я группа (n=110) применяла вагинальные суппозитории Залаин® по аналогичной схеме. Через 7 дней от начала лечения проводилась оценка его клинической эффективности. В случае неполного клинического улучшения через 7 дней пациенткам проводилось повторное назначение суппозиториев Флюковаг (n=4) или Залаин (n=5) соответственно.

Результаты. По окончании терапии в исследуемых группах показатели клинического выздоровления (99,1% vs 96,3%, p≥0,05), результаты микроскопического и культурального исследований были сопоставимы. На протяжении всего исследования не зарегистрировано случаев развития серьезных нежелательных явлений, отвечающих критериям серьезности, ни в одной из групп.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют благоприятный профиль безопасности и высокую противогрибковую активность препаратов сертаконазола.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, вагинит, *C. albicans*, *C. non albicans*, фунгицидное, фунгистатическое действие

**Для цитирования:** Кутуева Ф.Р., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Николаева А.Е., Поромов А.А., Пустотина О.А. Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Гинекология. 2023;25(1):55–61. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202037

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

**В**ульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это одна из самых распространенных вагинальных инфекций, так, по данным литературы, у 60–75% всех женщин хотя бы раз в жизни была диагностирована «молочница» [1–3].

Примерно в 1/2 случаев регистрировалось более одного эпизода кандидозного вульвовагинита в год, а в 5–8% случаев наблюдалась его рецидивирующая форма (≥4 эпизодов в год) [2].

В 2013 г. опубликованы результаты крупного исследования качества жизни женщин, страдающих рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом [4]. В нем приняли участие 12 834 респондентки из 5 стран Европы и США. С помощью специально разработанных опросников [5] удалось выяснить, что качество жизни болеющих хроническими генитальными микозами гораздо ниже, чем в популяции, несмотря на про-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Поромов Артем Андреевич** – канд. биол. наук, доц. каф. биохимии им. акад. Т.Т. Березова ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: poromov-aa@rudn.ru

**Кутуева Флора Рафхатовна** – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, глав. врач СПбГБУЗ «ЖК №22», засл. врач РФ. E-mail: flora-kutueva@mail.ru

**Глушаков Руслан Иванович** – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отд. ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: glushakovruslan@gmail.com

**Тапильская Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, проф., каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

**Николаева Алла Ехильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: jk22@zdrav.spb.ru

**Пустотина Ольга Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева», рук. научно-образовательного проекта «Экспертология». E-mail: Pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

✉ **Artem A. Poromov** – Cand. Sci. (Biol.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: poromov-aa@rudn.ru

**Flora R. Kutueva** – Cand. Sci. (Med.), Women's Consultation №22. E-mail: flora-kutueva@mail.ru

**Ruslan I. Glushakov** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

**Natalia I. Tapilskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

**Alla E. Nikolaeva** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: jk22@zdrav.spb.ru

**Olga A. Pustotina** – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: Pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

# Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study

Flora R. Kutueva<sup>1</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>2</sup>, Natalia I. Tapilskaya<sup>3</sup>, Alla E. Nikolaeva<sup>4</sup>, Artem A. Poromov<sup>✉5</sup>, Olga A. Pustotina<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Women's Consultation №22, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Design.** A prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study.

**Objective.** To compare the efficacy and safety of Flucovag (sertaconazole) vaginal suppositories, 300 mg (OTCPharm JSC, Russia; manufactured by Altpharm LLC, Russia) and the brand-name drug Zalain® (sertaconazole), 300 mg (Egis Pharmaceuticals PLC, Hungary) in the treatment of vulvovaginal candidiasis.

**Materials and methods.** The study included female patients (18–55 years old) with uncomplicated vulvovaginal candidiasis treated in outpatient settings. In total, 220 patients were randomized into two groups: group 1 (n=110) received a single dose of Flucovag vaginal suppositories, and group 2 (n=110) received a single dose of Zalain® vaginal suppositories. Seven days after the treatment, its clinical efficacy was evaluated. In case of incomplete clinical improvement after 7 days, patients received an additional dose of Flucovag (n=4) or Zalain (n=5) suppositories, respectively.

**Results.** At the end of therapy in the study groups, the clinical cure rates (99.1% vs. 96.3%,  $p \geq 0.05$ ), microscopic, and culture results were comparable. No serious adverse events were reported in both groups throughout the study.

**Conclusion.** The study results demonstrate a favorable safety profile and high antifungal activity of sertaconazole.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, vaginitis, *C. albicans*, non-*albicans* *Candida*, fungicidal, fungistatic effect

**For citation:** Kutueva FR, Glushakov RI, Tapilskaya NI, Nikolaeva AE, Poromov AA, Pustotina OA. Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study. *Gynecology*. 2023;25(1):55–61. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202037

водимую антимикотическую терапию. Степень нарушения изучаемого показателя авторы сочли сходной с таковой у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких – мало того, пациентки с хроническим ВВК чувствуют себя значительно хуже, чем женщины, страдающие мигренью. Более 1/2 (68%) опрошенных предъявили жалобы на депрессию и повышенный уровень тревожности, что негативно повлияло на их психическое здоровье. В ходе исследования отмечено, что частые рецидивы генитального кандидоза приводили к потере трудоспособности молодых женщин в среднем на 33 ч в год. Это особенно актуально с учетом того, что пик заболеваемости кандидозным вульвовагинитом приходится на возраст 20–40 лет.

В последнее время ученые отмечают изменение соотношения видов *Candida albicans* и *C. non albicans* в структуре патогенов: если раньше оно было 90/10, то сейчас примерно 60/40. Все большее клиническое значение приобретают *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. cruzi* – за 25–30% эпизодов кандидозного вульвовагинита ответственны именно *non albicans* [6]. По мере возрастания роли грибов как возбудителей заболеваний осуществлялись разработка и совершенствование средств лечения грибковых инфекций. Однако даже препараты с выраженным фунгистатическим действием имеют недостатки. Наиболее существенным из них является значительный процент рецидивов, т.е. относительно частое повторное возникновение инфекции после окончания лечения, наличие резистентности к подобным препаратам и возникновение нежелательных реакций [7].

Введение в терапевтическую практику первых производных имидазола явилось началом нового периода в лечении грибковых заболеваний, характеризующегося наличием препаратов широкого спектра противогрибкового действия. Одним из таких препаратов, подавляющих рост грибов, является сертаконазол, разработанный в Испании группой исследователей из Ferrer Group Research Centre. Это противогрибковое средство для местного применения из группы производных бензо[β]тиофена, обладающее в терапевтических дозах как

фунгистатическим, так и фунгицидным механизмами действия. Сертаконазол имеет широкий спектр действия в отношении патогенных грибов, как *C. albicans*, так и *C. non albicans*, дерматофитов и условно-патогенных плесневых грибов [8]. Исследования показали, что все виды *Candida* имели сходную чувствительность к веществу. Наибольшую чувствительность проявляли *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, а наименее чувствительной (наибольшие значения минимальной ингибирующей концентрации вещества) являлась *C. tropicalis* [1, 9, 10].

P. Wang и соавт. [11] в сравнительном исследовании продемонстрировали, что однодневный курс сертаконазола имел достоверно более высокую эффективность в терапии ВВК по сравнению с 3-дневным курсом эконазола у 40 пациенток с симптомами ВВК ( $p=0,030$ ). В группе сертаконазола отмечался и более быстрый регресс симптомов ВВК [11].

В исследовании Н.М. Подзолковой и соавт. [8] под наблюдением находились 45 женщин с рецидивирующим ВВК. Все пациентки получали монотерапию препаратом сертаконазол по 1 суппозиторию 300 мг на 1 и 7-й день лечения. Контрольное клиническое и микологическое обследование проводили через 14 и 28–30 дней. У всех 45 пациенток возбудителем заболевания являлся вид *C. albicans*. Всего 37 (82,2%) пациенток отмечали исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания на следующий день после применения препарата. Слабовыраженный зуд во влагалище и умеренные бели беспокоили 8 (17,8%) женщин на следующий день после применения препарата. При очередном контрольном обследовании на 28–30-й день у всех пациенток наблюдалось полное клиническое выздоровление, и только у 4 (8,8%) при культуральном исследовании обнаружены грибы рода *C. albicans* в количестве  $5 \times 10^2$  КОЕ/мл, что было расценено как бессимптомное кандидозоносительство [8].

В сравнении с другими изученными противогрибковыми средствами (те же штаммы возбудителей, те же условия исследования) сертаконазол превосходил по активности в отношении *C. albicans* миконазол, тиокконазол, бифоназол и флуконазол [9, 10, 12].

На российском фармацевтическом рынке вагинальные суппозитории, содержащие сертаконазол, представлены только лекарственным препаратом Залаин® (Венгрия). Появление в арсенале клиницистов еще одного препарата сертаконазола для интравагинального применения отечественного производства значительно расширит доступность терапии ВВК для пациенток. Актуальность проведения данного клинического исследования обусловлена необходимостью сравнительного изучения эффективности и безопасности вагинальных суппозиторий Флюковаг, сертаконазол 300 мг (АО «Отисифарм», Россия, производитель ООО «Альтфарм»), и оригинального препарата Залаин® в целях регистрации первого на территории Российской Федерации.

**Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности данных вагинальных суппозиторий в терапии вагинальных кандидозов, а также изучение профиля безопасности нового препарата Флюковаг.

### Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование III фазы в параллельных группах амбулаторных пациенток с кандидозным вульвовагинитом.

**Критерии включения/невключения.** В исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 18 до 55 лет включительно с кандидозным вульвовагинитом [код В37.3 (N77.1\*) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра], проходившие лечение в амбулаторных условиях, которые прошли комплекс общеклинического обследования, культуральное и микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища и уретры, оценку гинекологического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза.

Критерием включения являлось наличие отрицательного результата цитологического исследования на атипические процессы с шейки матки. Были исключены беременные и кормящие грудью пациентки, а также женщины после родов (естественных и оперативных) и аборт в течение последних 6 мес. Отягощенный гинекологический анамнез также был критерием не включения в исследование (наличие в анамнезе 3 и более эпизодов ВВК, нарушение менструального цикла и других заболеваний). Не вошли в группы сравнения пациентки, которые перенесли операции на органах малого таза в ближайшие 6 мес, а также женщины с тяжелой соматической патологией (метаболический синдром, сахарный диабет и т.д.), с положительными маркерами на гепатит В и С, ВИЧ-инфекцию. Любая антибактериальная и антимикотическая терапия, применение цитостатиков, глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов, пробиотиков и пребиотиков, лучевых методов лечения в течение последнего месяца до скрининга также стали факторами исключения из исследования.

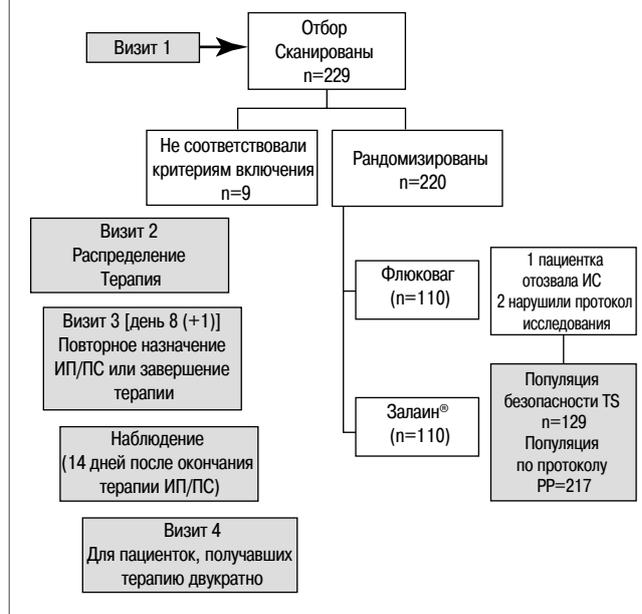
**Определение размера выборки.** Для расчета размера выборки использовались следующие значения:

- ожидаемое различие в значении первичного критерия эффективности сравниваемых препаратов  $\epsilon=0,04$  (4%), поскольку по результатам ранее проведенных исследований ожидаемые значения первичного критерия находятся в интервале 0,93–0,97 (93–97%);
- граница «эквивалентности»  $\delta=0,13$  (13%). При расчете использована формула [13]:

$$nT=nR=(z\alpha+z\beta/2)2(\delta-|\epsilon|)2[pT(1-pT)+pR(1-pR)]= \\ = (1,6449+1,2816)2(0,13-|0,04|)2[0,97(1-0,97)+ \\ +0,93(1-0,93)]\approx 100 \text{ чел./гр.}$$

**Рис. 1. Дизайн исследования.**

**Fig. 1. Study design.**



Итоговое число пациенток, необходимое для включения в исследование, составило  $N=2\times 100=200$ . Учитывая возможное выбывание при проведении исследования, рандомизированы 220 пациенток, из которых не менее 200 должны были завершить исследование по протоколу.

**Процедуры исследования.** Было выделено 2 группы терапии: женщины 1-й ( $n=110$ ) получали местную терапию препаратом Флюковаг, суппозитории вагинальные, однократно или двукратно на протяжении исследования с интервалом введения в 7 дней. Вторая группа – это пациентки ( $n=110$ ), получавшие интравагинально суппозитории Залаин®, с аналогичной схемой введения. Повторное введение суппозитория через 7 дней назначалось в случае сохранения клинических симптомов заболевания после первого применения. Дозы препаратов, выбранных в исследовании, способ применения и режим дозирования соответствовали инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Флюковаг и Залаин®.

Исследование включало следующие периоды: скрининг (до 14 дней), терапия [длительность 8 (+1) день], период последующего наблюдения [день 15 (+2) или день 29 (+2) в зависимости от однократного или двукратного назначения исследуемых препаратов]. Пациентки совершали 4 визита: 1-й визит – скрининг (определение критериев включения/невключения, информированное согласие – ИС), 2-й визит – рандомизация и 1-й день терапии, 3-й визит – на 8-й (+1) день от начала терапии с целью контроля эффективности лечения, клинической оценки целесообразности назначения второй дозы лекарственного препарата, 4-й визит – оценка стабильности достигнутого эффекта [день 15 (+2) или день 29 (+2) в зависимости от однократного или двукратного применения суппозиторий по итогам 3-го визита] (рис. 1).

**Рандомизация.** При составлении плана рандомизации для исследования использован метод блоковой рандомизации с фиксированным размером блока. В ходе исследования использовалась рандомизация методом конвертов.

**Ослепление.** Настоящее исследование является открытым для пациента и исследователя, поэтому ослепление не применялось.

**Критерии эффективности.** Оценка эффективности терапии основывалась на первичных и вторичных конечных точках.

**Первичная конечная точка** – доля пациенток с клиническим выздоровлением, нормализацией микроскопической картины и показателей культурального исследования по окончании одно- или двукратного назначения исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС).

**Вторичные конечные точки:**

- доля пациенток с клиническим выздоровлением, нормализацией микроскопической картины и показателей культурального исследования после однократного применения ИП/ПС;
- динамика выраженности основных симптомов заболевания (в баллах – по 4-балльной шкале);
- сроки исчезновения основных симптомов заболевания (в днях).

**Статистические методы.** Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения исследования, проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки R версии 3.6.0.

Для проведения анализа использованы следующие популяционные группы: популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу (Per-Protocol – PP), популяция безопасности TS.

При анализе исходных данных проведена сравнительная оценка сопоставимости групп лечения по демографическим и другим исходным характеристикам пациентов, качественные данные описаны с помощью частот, процентов или долей. Сравнение частот показателей между группами проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение значений показателей между 1 и 2-й группами проводилось с помощью U критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок или с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки динамики количественных показателей сравнение значений показателей с исходным уровнем в рамках каждой группы проводилось с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона для двух зависимых выборок при распределении данных, отличном от нормального, или с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок, если данные на каждом визите соответствовали нормальному закону распределения.

Исследование одобрено МЗ РФ, разрешение №460 от 19.08.2019, заседание Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ №194 от 18.06.2019.

## Результаты и обсуждение

**Общая характеристика исследуемых групп.** На этапе скрининга в исследование включены 229 пациенток, из которых рандомизированы и допущены к применению исследуемого препарата и препарата сравнения 220 человек, завершили исследование в соответствии с протоколом 217. Одна пациентка завершила участие в исследовании досрочно, отозвав ИС до применения препарата, 2 пациентки нарушили протокол исследования, и их данные были исключены из анализа эффективности. Таким образом, в рамках анализа эффективности исследуемой терапии проанализированы данные популяции PP, составившей 217 пациенток. В анализе безопасности (популяция безопасности TS) участвовали данные 219 пациенток.

С учетом вышеизложенных критериев приемлемости для участников исследования все пациентки были сопоставимы по демографическим и антропометрическим ха-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста, антропометрических данных и гинекологического анамнеза пациенток в исследуемых группах (n=220)**

**Table 1. Comparative characteristics of age, anthropometric measures and gynecological history of study patients (n=220)**

Критерии оценки	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	Сравнение значений между группами, p
Антропометрические данные (среднее значение±SD*):			
возраст	33,7±6,9	33,6±6,9	>0,05
вес, кг	62,9±7,2	62,3±6,7	>0,05
рост, м	1,67±0,05	1,67±0,05	>0,05
ИМТ	22,3±2,05	22,1±2,1	>0,05
Гинекологический анамнез (среднее значение±SD*):			
продолжительность последнего менструального цикла, дни	28,2±1,66	28,4±1,55	>0,05

\*SD – стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела.

**Таблица 2. Грибы рода *Candida* в исходных значениях показателей микроскопии мазков из уретры, влагалища и шейки матки у пациенток, рандомизированных в исследование (n=220), на момент скрининга (визит 1). Окрашивание по Граму**

**Table 2. *Candida* fungi at baseline for urethral, vaginal, and cervical smear microscopy in patients randomized to the study (n=220) at screening (Visit 1). Gram stain**

Характеристика групп	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	Сравнение значений между группами, p
Цервикальный канал	106 (96,4%)	106 (96,4%)	>0,05
Влагалище	106 (96,4%)	108 (98,2%)	>0,05
Уретра	11 (10%)	12 (10,9%)	>0,05

актеристикам (табл. 1). При изучении гинекологического анамнеза полученные данные свидетельствовали о том, что все пациентки, принявшие участие в исследовании, были с сохраненным репродуктивным потенциалом, регулярным менструальным циклом, медиана длительности которого составляла 28 дней в обеих группах (см. табл. 1).

При микроскопии мазков из трех точек (уретра, влагалище и шейка матки), окрашенных по Граму, грибы рода *Candida* выявлены в основном в цервикальном канале (у 96,4% участниц в каждой группе) и влагалище (96,4% пациенток 1-й и 98,2% женщин 2-й группы), в уретре данный возбудитель выявлен лишь в 10% случаев в каждой группе (табл. 2).

В рамках исследования основным возбудителем кандидозного вульвовагинита являлся вид *C. albicans* (более чем в 70% случаев). Кроме того, в посевах определялся рост *C. glabrata* (около 15% случаев), *C. krusei* (около 14% случаев), *C. parapsilosis/tropicalis* (в 5% случаев); табл. 3. Стоит отметить, что в единичных случаях выявлено сразу несколько видов возбудителя.

Симптомы, выявленные при гинекологическом обследовании включенных в исследование пациенток до начала антимикотической терапии, были характерны для кандидозного вульвовагинита: творожистые выделения, гиперемия слизистой влагалища и вульвы, зуд и жжение в области наружных половых органов. Результатом проводимой согласно протоколу исследования антимикотической схемы лечения к концу исследования стало отсутствие у большинства пациенток данной симптоматики, без статистических различий между изучаемыми группами.

**Таблица 3. Результаты культурального исследования вагинального отделяемого у пациенток, рандомизированных в исследование (n=220), на момент скрининга (визит 1)**

**Table 3. Results of vaginal discharge culture in patients randomized to the study (n=220) at screening (Visit 1)**

Представители рода <i>Candida</i>	Частота встречаемости, абс. (%)		Сравнение частот между группами, <i>p</i>
	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	
<i>C. albicans</i>	79 (71,8)	75 (68,2)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. glabrata</i> & <i>C. krusei</i> & <i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	2 (1,8)	3 (2,7)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. krusei</i>	0 (0)	1 (0,9)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	0 (0)	1 (0,9)	≥0,05
<i>C. glabrata</i>	16 (14,5)	13 (11,8)	≥0,05
<i>C. krusei</i>	11 (10)	14 (12,7)	≥0,05
<i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	2 (1,8)	3 (2,7)	≥0,05

**Сравнительная оценка эффективности применения вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин®.** Лабораторными результатами проведенной терапии к концу исследования стало полное отсутствие грибов рода *Candida* в цервикальном канале и уретре пациенток, участвующих в исследовании. Во влагалище данный возбудитель обнаружен только у одной пациентки, получавшей Залаин®. Каких-либо статистически значимых различий между группами терапии не обнаружено ( $p \geq 0,05$ ).

При культуральном исследовании отделяемого из влагалища после курса терапии *C. albicans* обнаружены у 5 (2,3%) пациенток: 1 пациентка из группы Флюковаг и 4 пациентки, получавших Залаин®, других видов *Candida* не выявлено.

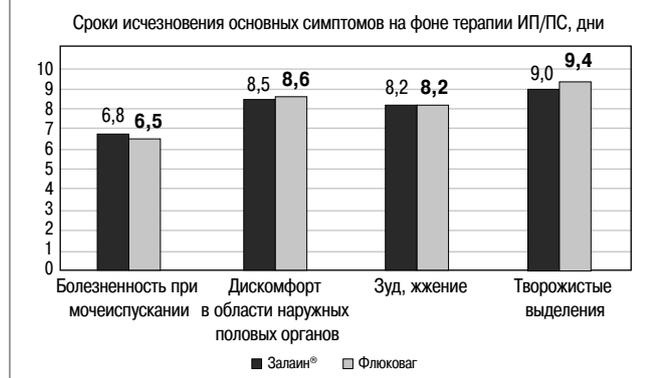
**Таблица 4. Результаты достижения клинического выздоровления и нормализации микроскопической картины и показателей культурального исследования**

**Table 4. Rate of clinical recovery and normalization of the microscopic and culture results**

Характеристика	Флюковаг (n=108)	Залаин® (n=109)	Сравнение значений между группами
После однократного применения ИП/ПС:			
количество наблюдений	108	109	$p > 0,05$
клинически здоровы, абс. (%)	104 (96,3)	104 (95,4)	
По окончании терапии ИП/ПС:			
количество наблюдений	108	109	$p > 0,05$
клинически здоровы, абс. (%)	107 (99,1)	105 (96,3)	$p \geq 0,05$

После первого применения исследуемых препаратов клиническое выздоровление наступило у 96,3% (104) пациенток группы Флюковаг и 95,4% (104) пациенток группы Залаин®. Вторую дозу препаратов через 7 дней от начала лечения получили 4 пациентки в группе Флюковаг и 5 пациенток в группе Залаин®. После полного окончания терапии клиническое выздоровление и нормализация микроскопической картины и показателей культурального исследования зарегистрированы у 107 (99,1%) пациенток 1-й группы и у 105 (96,3%) пациенток 2-й группы. После двух доз терапии по лабораторным показателям зафиксирована неэффективность у одной пациентки и у 4 пациенток в 1 и 2-й группах соответственно (табл. 4).

Сравнительная оценка эффективности проводимой терапии в исследуемых группах приведена в баллах. В 1-й день пациентки отмечали выраженные творожистые выделения,

**Рис. 2. Средний срок исчезновения клинических симптомов в группах сравнения на фоне проводимой терапии.****Fig. 2. The average duration of clinical symptoms in the study groups during therapy.**

которые соответствовали 3 баллам (медиана) в каждой группе терапии. Медиана в 2 балла достигалась уже на 2-й день в группе препарата Залаин® и на 3-й день в группе Флюковага. Легкая выраженность симптома (медиана – 1 балл) – 6-й день в обеих группах терапии. На 10-й день лечения у большей части пациенток данный симптом отсутствовал. На протяжении периода оценки статистически значимые различия между группами зарегистрированы только на 5-й день ( $p=0,024$ ). Схожая картина была характерна для симптома «зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области». Данные динамики клинических симптомов на фоне терапии представлены в табл. 5.

Исходя из представленных данных, медианы среднего срока исчезновения для всех симптомов заболевания составили 11 дней в обеих группах терапии, без статистически значимых различий (рис. 2).

Таким образом, сравнительный анализ эффективности вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин® подтвердил терапевтическую эквивалентность исследуемых препаратов в лечении ВВК.

**Сравнительная оценка безопасности применения вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин®.** На протяжении всего исследования как Флюковаг, так и препарат сравнения Залаин® хорошо переносились пациентками. В ходе работы зарегистрировано 10 нежелательных явлений (НЯ) у 9 пациенток, 5 из которых – в группе Флюковага и 5 – препарата Залаин®. Установленные НЯ представляли собой в основном нарушения со стороны репродуктивной системы, системы и желудочно-кишечного тракта. При применении препарата Флюковаг отмечено 2 случая зуда во влагалище легкой и средней степени тяжести, при использовании препарата Залаин® – 1 случай бактериального вагиноза, а также по 1 эпизоду скудных сукровичных выделений и зуда во влагалище. Дважды при назначении Флюковага была головная боль легкой степени и 1 раз – легкая тошнота. В группе Залаина зарегистрированы случаи острого бронхита и ринита легкой степени тяжести.

Все зарегистрированные в исследовании НЯ (за исключением бактериального вагиноза) разрешились к концу исследования без последствий на наступлением выздоровления, в большинстве случаев не требовалось проведения каких-либо лечебных мероприятий. Случаев досрочного завершения участия в исследовании в связи с развитием НЯ не выявлено.

Согласно имеющимся литературным данным зарегистрированные случаи возникновения жжения и зуда во

**Таблица 5. Динамика клинических симптомов у пациенток исследуемых групп до начала терапии и по итогам лечения****Table 5. Change of clinical symptoms in patients of the study groups before and after treatment**

Характеристика	Визит 1 (Скрининг)	Визит 2 (День 1)	Визит 3 [День 8 (+1)]	Визит 4 [День 15 (+2) или День 29 (+2)]
<i>Группа 1 – группа применения препарата Флюковаг, суппозитории вагинальные, 300 мг (n=108)</i>				
Количество наблюдений	108	108	108	108
Гиперемия наружных половых органов, абс. (%)	67 (62)	46 (42,6)	3 (2,8)	0 (0)
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки, абс. (%)	97 (89,8)	92 (85,2)	78 (72,2)	8 (7,4)
Наличие шелушений, абс. (%)	4 (3,6)	2 (1,9)	1 (0,9)	0 (0)
Творожистые выделения из половых путей, среднее значение, баллы	2,565	2,481	0,907	0,087
Зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области у пациенток	2,491	2,296	0,713	0,039
<i>Группа 2 – группа применения препарата Залаин®, суппозитории вагинальные, 300 мг (n=109)</i>				
Количество наблюдений	109	109	109	109
Гиперемия наружных половых органов, абс. (%)	69 (63,3)	47 (43,1)	5 (4,6)	0 (0)
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки, абс. (%)	103 (94,5)	100 (91,7)	78 (71,6)	7 (6,4)
Наличие шелушений, абс. (%)	5 (4,5)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Творожистые выделения из половых путей, среднее значение, баллы	2,477	2,349	1,083	0,028
Зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области у пациенток	2,486	2,239	0,688	0,028

вагиалище, вагинальные выделения розово-красного цвета согласуются с известной информацией по безопасности сертаконазола. В ходе настоящего исследования не зарегистрировано случаев развития серьезных НЯ, отвечающих критериям серьезности, и летальных исходов, все случаи были легкой и средней степени тяжести. В течение всего периода мониторинга лабораторных и жизненно важных показателей, физикального осмотра не выявлено отрицательных показателей, требующих коррекции.

При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) по частоте встречаемости у пациентов после применения исследуемого препарата Флюковаг и препарата сравнения Залаин, на основании чего можно сделать вывод о сходной переносимости данных препаратов.

## Заключение

Таким образом, данные, полученные в исследовании, свидетельствуют о высокой антимикотической активности препаратов на основе сертаконазола, а также сопоставимом профиле безопасности и терапевтической эквивалентности препаратов Флюковаг, суппозитории вагинальные, 300 мг (АО «Отисифарм», Россия; производитель ООО «Альтфарм» Россия), и Залаин®, суппозитории вагинальные, 300 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), при применении у пациенток с кандидозным вульвовагинитом.

Результаты проведенной работы демонстрируют благоприятный профиль безопасности и высокую противогрибковую активность препарата Флюковаг (эффективен как в отношении как *C. albicans*, так и *C. non albicans*). Отсутствие системного влияния на организм и двойное противогрибковое действие сертаконазола позволяют применять его в качестве эффективного и безопасного средства в терапии ВВК.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Планирование исследования – А.А. Поромов, О.А. Пустотина; проведение исследования – Ф.Р. Кутуева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, А.Е. Николаева; обсуждение результатов и подготовка публикации – Ф.Р. Кутуева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, А.Е. Николаева, О.А. Пустотина.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Study planning – Artem A. Poromov, Olga A. Pustotina; conducting research – Flora R. Kutueva, Ruslan I. Glushakov, Natalia I. Tapil'skaya, Alla E. Nikolaeva; discussion of the results and preparation of the article – Flora R. Kutueva, Ruslan I. Glushakov, Natalia I. Tapil'skaya, Alla E. Nikolaeva, Olga A. Pustotina.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Отисифарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The study was supported by OTCPharm JSC. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Совет по этике при Минздраве России, протокол №194 от 18.06.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol №194 of 18.06.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

## Литература/References

1. Jaeger M, Plantinga TS, Joosten LA, et al. Genetic basis for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(2):136-42.
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961-71.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Бolestи кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolesti kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoi ekspres, 2016 (in Russian)].
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):340-5. DOI:10.1097/LGT.0b013e318273e8cf
5. Zhu Y-X, Li T, Fan SR, et al. Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:65. DOI:10.1186/s12955-016-0470-2
6. Kalkanci A, Güzel AB, Khalil II, et al. Yeast vaginitis during pregnancy: susceptibility testing of 13 antifungal drugs and boric acid and the detection of four virulence factors. *Med Mycol.* 2012;50(6):585-93. DOI:10.3109/13693786.2012.662597
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенашев В.В. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита. *Трудный пациент.* 2021;3:29-34 [Tikhomirov AL, Sarsaniia SI, Kazenashev VV. Ratsional'naia terapiia kandidoznogo vul'vovaginita. *Tрудnyi patsient.* 2021;3:29-34 (in Russian)].
8. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. *РМЖ.* 2012;2(68):160-2 [Podzolkova NM, Nikitina TI. Primenenie sertakonazola u zhenshchin s recidiviruyushchim kandidoznym vul'vovaginitom. *RMZh.* 2012;2(68):160-2 (in Russian)].
9. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, et al. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(Suppl. 1):47-52.
10. Carrillo-Munoz AJ, Torres-Rodriguez JM. In vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole and bifonazole against *Candida* spp. *JAC.* 1995;36:713-6.
11. Wang PH, Chao HT, Chen CL, Yuan CC. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(6):259-63.
12. Farré M, Ugena B, Badenas JM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):752-4. PMID: 1627199.
13. Glueck DH. Sample Size Calculations in Clinical Research 2nd edition by Chow S-C, Shao J, Wang H. *Biometrics.* 64:1307-8. DOI:10.1111/j.1541-0420.2008.01138\_10.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Пилотное исследование эффективности внутриматочного безабляционного эрбиевого лазера при подготовке эндометрия к переносу размороженного эмбриона у женщин с неудачами имплантации в анамнезе

О.А. Пустотина<sup>✉1,2</sup>, А.А. Гашенко<sup>1,3</sup>, Е.И. Устинова<sup>4</sup>, Е.А. Лишова<sup>4</sup>, А.В. Лопатина<sup>2,5</sup>, Ж.С. Течиева<sup>3</sup>, З. Визинтин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Laser and Health Academy, Любляна, Словения;

<sup>3</sup>Центр ЭКО «Виталис», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Медицинская косметология», Москва, Россия

## Аннотация

Обоснование. Актуальной проблемой вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остаются неудачи имплантации эмбриона.

Цель. Определить влияние внутриматочного облучения безабляционным эрбиевым лазером на состояние эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического исследований и оценить его эффективность в протоколах переноса размороженного эмбриона (РЭ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 женщин 26–45 лет, имеющих от 1 до 5 неудачных имплантаций в анамнезе и планирующих беременность в протоколе переноса РЭ. Всем пациенткам на 6–10-й день менструального цикла производилась однократная процедура внутриматочного облучения эндометрия и слизистой цервикального канала эрбиевым лазером в безабляционном режиме на лазерной системе Fotona SP Dynamis (Словения). Оценивались гистологические и иммуногистохимические характеристики эндометрия до и через 1–2 мес после процедуры, а также частота наступления беременности при последующем переносе РЭ.

Результаты. Внутриматочное облучение безабляционным эрбиевым лазером повысило пролиферативную активность эндометрия ( $p=0,029$ ), экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста ( $p=0,029$ ), уменьшило очаги склероза в спиральных артериях и строме эндометрия, улучшило экспрессию рецепторов прогестерона и эстрогенов, что значительно повысило эффективность криопротоколов ВРТ ( $p=0,013$ ).

**Ключевые слова:** безабляционный эрбиевый лазер, подготовка эндометрия, перенос размороженного эмбриона, неудачи имплантации

**Для цитирования:** Пустотина О.А., Гашенко А.А., Устинова Е.И., Лишова Е.А., Лопатина А.В., Течиева Ж.С., Визинтин З. Пилотное исследование эффективности внутриматочного безабляционного эрбиевого лазера при подготовке эндометрия к переносу размороженного эмбриона у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. Гинекология. 2023;25(1):62–71. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202084

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Несмотря на достижения современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в преодолении бесплодия, частота наступления клинической беременности составляет, по данным Российской ассоциации репродукции человека, всего 34,6% [1]. Сегментация цикла овариальной

стимуляции с последующей пункцией фолликулов и отсроченным переносом размороженного эмбриона (РЭ) увеличили данный показатель всего на 7,1%. Одной из основных причин неудач считается нарушение функциональной активности или восприимчивости эндометрия. Показано [2–4], что при неудачах имплантации имеют место повреждение

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Laser and Health Academy. E-mail: pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Гашенко Анфиса Анатольевна – канд. мед. наук, соискатель каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», врач Центра ЭКО «Виталис». E-mail: anfisa.gashenko@mail.ru

Устинова Елена Игоревна – канд. мед. наук, зав. лаб. гистологии и цитологии ООО «ИНВИТРО». E-mail: Eustinova@invitro.ru

Лишова Екатерина Александровна – ООО «ИНВИТРО». E-mail: elishova@invitro.ru

Лопатина Анна Владимировна – глав. врач ООО «Медицинская косметология», Laser and Health Academy. E-mail: smimos@smimos.ru

Течиева Жанна Сергеевна – канд. мед. наук, глав. врач Центра ЭКО «Виталис». E-mail: texhieva23@mail.ru

Визинтин Зденко – Laser and Health Academy. E-mail: zdenko2011@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3044-190X

<sup>✉</sup>Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education, Laser and Health Academy. E-mail: pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Anfisa A. Gashenko – Cand. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education, Center for In Vitro Fertilization “Vitalis”. E-mail: anfisa.gashenko@mail.ru

Elena I. Ustinova – Cand. Sci. (Med.), INVITRO. E-mail: Eustinova@invitro.ru

Ekaterina A. Lishova – INVITRO. E-mail: elishova@invitro.ru

Anna V. Lopatina – Chief Doctor, Medical Cosmetology, Laser and Health Academy. E-mail: smimos@smimos.ru

Zhanna S. Techiieva – Cand. Sci. (Med.), Center for In Vitro Fertilization “Vitalis”. E-mail: texhieva23@mail.ru

Zdenko Vizintin – Laser and Health Academy. E-mail: zdenko2011@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3044-190X

# A pilot study of the intrauterine non-ablative erbium laser effectiveness in the endometrium preparation for cryopreserved embryo transfer in women with a history of implantation failures

Olga A. Pustotina<sup>1,2</sup>, Anfisa A. Gashenko<sup>1,3</sup>, Elena I. Ustinova<sup>4</sup>, Ekaterina A. Lishova<sup>4</sup>, Anna V. Lopatina<sup>2,5</sup>, Zhanna S. Techiieva<sup>3</sup>, Zdenko Vizintin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Laser and Health Academy, Ljubljana, Slovenia;

<sup>3</sup>Center for In Vitro Fertilization "Vitalis", Moscow, Russia;

<sup>4</sup>INVITRO, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Medical Cosmetology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Embryo implantation failure remains an urgent issue of assisted reproductive technologies (ART).

**Aim.** To determine the effect of intrauterine irradiation with a non-ablative erbium laser on the endometrium state using the histological and immunohistochemical examination and to evaluate its effectiveness in ART cryo-protocols.

**Materials and methods.** The study enrolled 25 women aged 26–45 with 1 to 5 failed implantations who were planning a pregnancy in a cryopreserved embryo transfer protocol. On days 6–10 of the menstrual cycle, all patients underwent a single procedure of intrauterine irradiation of the endometrium and cervical canal mucosa with an erbium laser in a non-ablative mode using Fotona SP Dynamis laser system (Slovenia). The histological and immunohistochemical data of the endometrium before and 1–2 months after the procedure and the pregnancy rate with subsequent transfer of the cryopreserved embryo were assessed.

**Results.** Intrauterine irradiation with a non-ablative erbium laser increased the proliferative activity of the endometrium ( $p=0.029$ ), the expression of vascular endothelial growth factor ( $p=0.029$ ), reduced the sclerosis lesions in the spiral arteries and endometrial stroma, increased the expression of progesterone and estrogen receptors, thus significantly increasing the effectiveness of the ART cryo-protocols ( $p=0.013$ ).

**Keywords:** non-ablative erbium laser, endometrial preparation, assisted reproductive technology cryo-protocol, implantation failures

**For citation:** Pustotina OA, Gashenko AA, Ustinova EI, Lishova EA, Lopatina AV, Techiieva ZhS, Vizintin Z. A pilot study of the intrauterine non-ablative erbium laser effectiveness in the endometrium preparation for cryopreserved embryo transfer in women with a history of implantation failures. *Gynecology*. 2023;25(1):62–71. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202084

рецепторного аппарата эндометрия, низкий уровень экспрессии рецепторных белков, молекул адгезии, недостаточная пролиферативная активность эндометриальных желез и фибропластические изменения стромального и сосудистого компонента. Применение различных физиотерапевтических методов для восстановления функциональной активности эндометрия демонстрирует свою эффективность в повышении частоты имплантации эмбриона и клинических беременностей в циклах ВРТ [5], среди которых все более широко используется лазерная энергия [6].

В последние годы в гинекологии для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии применяются лазерные системы, индуцирующие световые волны с хорошим поглощением, такие как CO<sub>2</sub> и эрбиевые лазеры, что актуально для высоко гидратированных слизистых оболочек. Создание нового лазерного излучения с длиной волны 2940 нм в тепловом режиме SMOOTH сверхдлинными пакетными импульсами, генерируемого эрбием на иттрий-алюминиевом гранате (Er:YAG) на лазерной системе Fotona SP Dynamis (FOTONA, Словения), дало возможность создавать фототермические изменения в тканях без абляционного повреждения [7, 8].

Во время процедуры лечения вульвовагинальной атрофии с помощью безабляционного эрбиевого лазера системы Fotona SP Dynamis специальное вагинальное устройство (адаптер) равномерно распределяет лазерную энергию по всей длине и окружности влагалищного канала, вызывая строго контролируемую термомодификацию через все слои слизистой оболочки. Образующиеся в результате белки теплового шока запускают реакции клеточного иммунитета с развитием асептического воспаления. Ключевым элементом воспалительного ответа является экспрессия различ-

ных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов, активирующих фибробласты к неокколагенезу и образованию компонентов внеклеточного матрикса, кроме того, повышается экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего неогенез, и эпидермального фактора роста, запускающего процесс регенерации эпителия. Таким образом, лазерная тепловая энергия стимулирует восстановление и обновление тканей [9, 10].

Клинические исследования применения безабляционного эрбиевого лазера у женщин показали значительное уменьшение сухости, жжения, раздражения и диспареунии, повышение плотности и эластичности стенок влагалища, а также улучшение контроля мочеиспускания [11]. Наиболее значимое ( $p<0,01$ ) уменьшение симптомов вульвовагинальной атрофии и повышение индекса вагинального здоровья наступало через месяц после первой процедуры и последовательно улучшалось после двух следующих, проводимых с интервалом 4 нед [12, 13]. Дополнительная обработка внутренней стенки уретры с помощью тонкой интрауретральной канюли значительно улучшила эффективность лазерного лечения у женщин со стрессовым недержанием мочи [14]. Все гинекологические процедуры на лазерной системе Fotona SP Dynamis являются автоматическими, с экспериментально рассчитанными и сопоставленными лазерными и тканевыми параметрами, с глубиной и степенью теплового воздействия. Это не только исключает риск поражения глубоких структур стенки влагалища, повреждения (абляции) ткани, возможных некротических осложнений и кровотечений, но и ассоциировано с очень низкой частотой побочных эффектов во время и после лечения [15].

Экстраполируя данные об эффективности безабляционного эрбиевого лазера в ремоделировании слизистой оболочки влагалища и мочеиспускательного канала на проблему морфофункциональных нарушений эндометрия, мы решили исследовать влияние внутриматочного использования эрбиевого лазера при подготовке эндометрия к переносу РЭ в полость матки у женщин с неудачами имплантации в циклах ВРТ.

**Цель исследования** – определить влияние внутриматочного облучения безабляционным эрбиевым лазером на состояние эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований и оценить его эффективность в криопротокколах ВРТ.

### Материалы и методы

Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование одобрено этическим комитетом ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» в соответствии с законодательством Российской Федерации и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и проводилось с февраля по ноябрь 2022 г. в Центре ЭКО «Виталис» (г. Москва). В исследовании приняли участие 25 женщин 26–45 лет, имеющих от 1 до 5 неудачных имплантаций в анамнезе и планирующих беременность в протоколе переноса криоконсервированного эмбриона.

Всем пациенткам после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании проводились гистологическое и ИГХ исследования эндометрия, полученного при офисной гистероскопии в середине фолликулярной фазы менструального цикла (рис. 1). Через 1–2 мес на 6–10-й день менструального цикла выполнялась однократная процедура внутриматочного облучения эндометрия и слизистой цервикального канала эрбиевым лазером в безабляционном режиме на лазерной системе Fotona SP Dynamis, Словения. Через 1–2 мес после процедуры в те же дни цикла у 12 из пролеченных женщин повторно проводились гистологическое и ИГХ исследования эндометрия, полученного путем пайпель-биопсии. Всем пациенткам до и после процедуры проводилось цитологическое исследование соскоба слизистой цервикального канала. Через 1–4 мес после лазерной процедуры 17 пациенткам осуществлен перенос РЭ в полость матки.

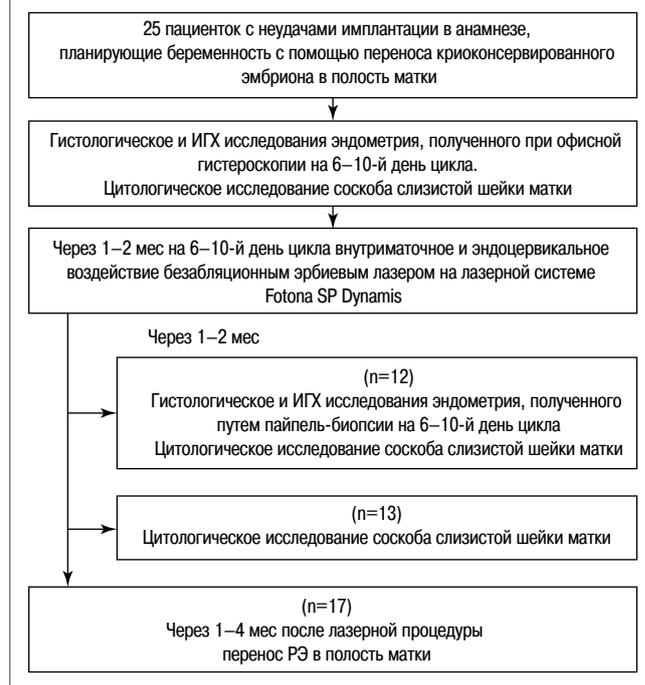
Критериями невключения в исследование являлись злокачественные и острые инфекционно-воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов, тяжелые сопутствующие соматические заболевания. Критерии исключения – нарушение протокола исследования, побочные эффекты проводимой терапии, желание пациентки завершить участие в исследовании.

### Описание лазерной процедуры

Без расширения цервикального канала в полость матки вводился диагностический маточный зонд и определялась длина полости матки. Затем посредством манипулы R09-2Gu лазерной системы Fotona SP Dynamis через цервикальный канал вводилась канюля диаметром 4 мм (рис. 2). После контакта с дном матки канюля выдвигалась до внутреннего зева по продольной оси в точках, отстоящих друг от друга на расстоянии 2,5 мм, и выполнялось облучение эрбиевым лазером в безабляционном режиме на длине волны 2940 нм, пакетами по 4 лазерных импульса с плотностью потока энергии 1,5 Дж/см<sup>2</sup>, частотой повторения пакета импульсов 1,4 Гц и диаметром пятна 4 мм. Осуществляли три прохода по продольной оси тела матки

**Рис. 1. Дизайн исследования.**

**Fig. 1. Study design.**



по направлению от дна до внутреннего зева шейки матки, затем по три прохода по линиям под углом 30° вправо и влево относительно указанной оси. Соответственно, всего выполнялось 9 проходов в полости матки по линиям длиной 2–3 см. Затем осуществляли три прохода по всей длине цервикального канала (около 3 см).

### Методы исследования

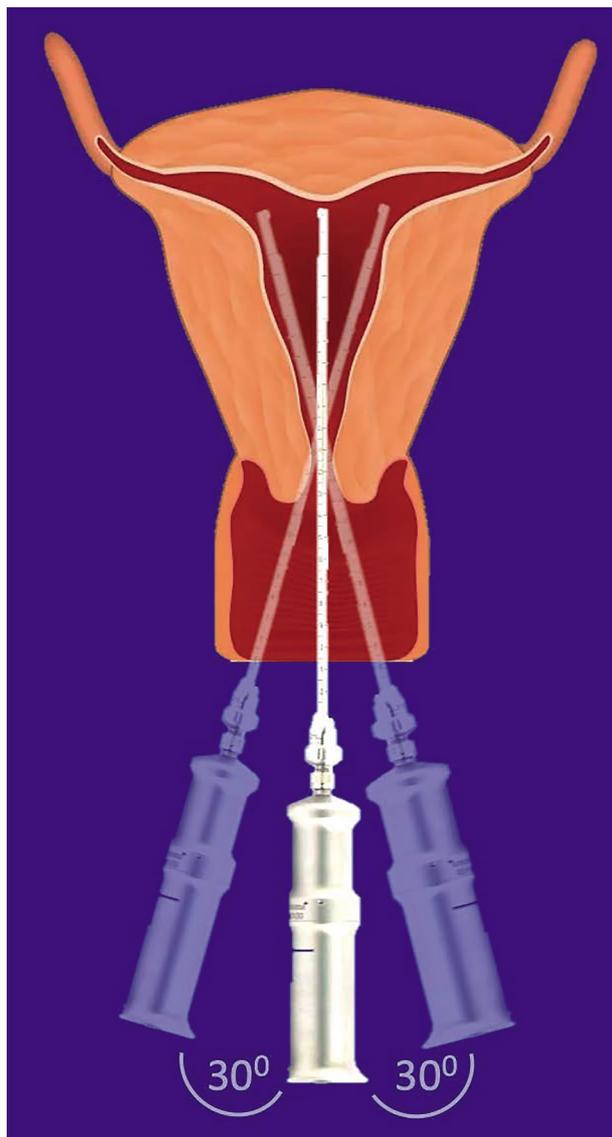
Гистологические, ИГХ и цитологические исследования проводились в лаборатории гистологии и цитологии КДЛ ИНВИТРО-Москва.

### Гистологическое и ИГХ исследования эндометрия

Из образцов ткани эндометрия, зафиксированных в 10% нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24–48 ч, изготавливались срезы толщиной 3,5 мкм и монтировались на высокоадгезивные стекла с последующим проведением рутинного гистологического исследования с окраской образца гематоксилином и эозином и обязательным ИГХ исследованием.

Алгоритм проведения оценки функционального состояния эндометрия включал оценку пригодности образца к исследованию, характер и степень выраженности пролиферативной активности, очагов склероза, лимфоидной инфильтрации, оценку наличия изменений типа полиповидной трансформации и/или гиперпластических изменений.

ИГХ исследование проводилось в ручном и автоматическом режиме по стандартному протоколу с использованием первичных моноклональных кроличьих и мышинных антител Dako FLEX в готовом разведении к эстрогеновым рецепторам (ЭР) α (клон ER1) и прогестероновым рецепторам – ПР (клон PgR 636), маркеру плазматических клеток CD138 (клон MI15), Agilent, USA, VEGF (клон VG1) в рабочем разведении 1:40, BioSystems Diagnostics, USA, систем визуализации EnVision™ FLEX+, High pH, Dako/Agilent, USA, OptiView DAB IHC Detection Kit, Roche, Ventana на иммуноштейне Ventana BenchMark Ultra, Roche Diagnostics, USA.

**Рис. 2. Параметры процедуры.****Fig. 2. Procedure parameters.**

Примечание. Эрбий/YAG smooth, манипула R09-2Gi, канюля 26 мм диаметром 4 мм (Fotona SP Dypamis, Словения), 2940 нм, 1,5 Дж/см<sup>2</sup>, 1,4 Гц, 4 мм пятно.  
Описание процедуры: без расширения цервикального канала и анестезии в полость матки вводилась тонкая канюля диаметром 4 мм, после чего вдоль центральной линии матки делалось по 4 лазерных импульса через каждые 2,5 мм – всего 3 прохода, затем по 3 прохода по линиям под углом 30° вправо и влево (всего 9 проходов в полости матки). Затем 3 прохода по всей длине цервикального канала.

В каждой серии препаратов присутствовал соответствующий положительный и отрицательный контроль.

Результаты ИГХ реакций оценивались качественным и полуколичественным методами при световой микроскопии с увеличением объектива 4–40х.

#### Оценка экспрессии ЭР и ПР

Проводился подсчет количества окрашенных ядер клеток желез эндометрия, учитывалось процентное соотношение окрашенных/неокрашенных ядер клеток на 100 учтенных клеток в 10 репрезентативных полях зрения при 40-кратном увеличении и давался описательный ответ с указанием процента клеток, в которых определяется экспрессия антител к ЭР и ПР. Выраженность экспрессии ЭР и ПР оценивалась методом гистологического счета HISTO SCORE с учетом

количества и интенсивности окрашенных клеток эпителия желез и стромы эндометрия и вычислялась по формуле:

$$HS=1a+2b+3c,$$

где a, b, c – % слабо, умеренно и интенсивно окрашенных клеток соответственно 1, 2, 3-й степени экспрессии, выраженной в баллах. При этом: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 баллов – слабая экспрессия, 101–200 баллов – умеренная экспрессия, 201–300 баллов – выраженная экспрессия ЭР и ПР.

Экспрессия CD138 и VEGF оценивалась качественным методом на основании наличия/отсутствия экспрессии антител в клетках/строме и их локации (ядерное/мембранное/цитоплазматическое) в эндометрии.

- Цитологическое исследование смешанного соскоба экто- и эндоцервикса проводилось методом жидкостной цитологии с окрашиванием по Папаниколау по технологии ThinPrep®.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) толщины эндометрия осуществлялось в середине менструального цикла до и через 1–2 мес после лазерной процедуры на аппарате HITACHI ALOKA Prosaund alfa7.

#### Статистические методы

Статистическая обработка результатов проведена с помощью Microsoft Excel 2000 и программы Statistica 6.0. Нормальность распределения показателей определена с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения M (SD), качественные – в абсолютных числах (n) и относительных величинах (%). Статистическую значимость различий средних величин оценивали с использованием t-критерия (Стьюдента). За уровень значимости принято  $p < 0,05$ .

#### Критерии эффективности лечения

Первичные результаты: динамика показателей гистологического и ИГХ исследований эндометрия, цитологического исследования соскоба слизистой шейки матки (отсутствие признаков заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека), частота биохимической и клинической беременности. Биохимическая беременность определялась при получении положительного результата анализа на хорионический гонадотропин человека через 2 нед после переноса эмбриона. Клиническая беременность устанавливалась при наличии плодного яйца в матке по данным УЗИ через 3–4 нед после переноса РЭ в полость матки.

Вторичные результаты: переносимость и безопасность лазерной процедуры, нежелательные явления в период наблюдения.

#### Результаты

Гистологическое и ИГХ исследования эндометрия, полученного при офисной гистероскопии в середине I фазы менструального цикла у 25 пациенток с неудачами имплантации в анамнезе, показало у 56% из них признаки слабой пролиферации желез эндометрия, у 86% низкую экспрессию антител к VEGF (показателю пролиферативной активности эпителия сосудов), у 68% – склероз спиральных артерий и/или стромы и у каждой 4-й – маркеры хронического эндометрита (выраженный склероз сосудов и стромы эндометрия в сочетании с позитивной экспрессией CD138+); табл. 1. Экспрессия ядерных ЭР и/или ПР также оказалась недостаточной у 56% пациенток, что проявлялось наличием большого количества клеток с низкой экспрессией рецепторов или ее полным отсутствием (табл. 2).

**Таблица 1. Гистологическая и ИГХ характеристика эндометрия у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе (n=25)**  
**Table 1. Histological and immunohistochemistry (IHC) features of the endometrium in patients with a history of implantation failures (n=25)**

Гистологическая и ИГХ характеристики эндометрия на 6–10-й день цикла	Абс.	%
Активная пролиферация	11	44,0
Склероз спиральных артерий и/или стромы	17	68,0
Хронический эндометрит (CD138+, склероз сосудов и стромы)	6	24,0
Лимфоидная инфильтрация (фокальная/диссеминированная)	16	64,0
Позитивная экспрессия VEGF		
• Спиральные артерии	14	56,0
- Выраженная экспрессия	13	52,0
• Строма	19	76,0
- Выраженная экспрессия	4	16,0

**Таблица 2. Экспрессия ядерных ПР и ЭР в эндометрии у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе (n=25)**

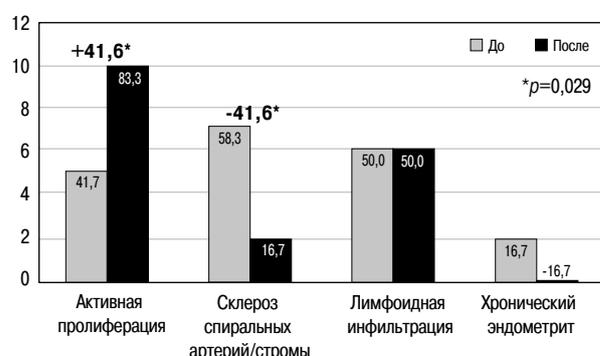
**Fig. 2. Nuclear progesterone receptor (PR) and estrogen receptor (ER) expression in the endometrium in patients with a history of implantation failures (n=25)**

Экспрессия ядерных ПР и ЭР в эндометрии на 6–10-й день цикла	Абс.	%
<b>Экспрессия ядерных ПР</b>		
• в >90% железистых клеток	19	76,0
• в >90% клеток стромы	17	68,0
Выраженная экспрессия (H-score >200 N-баллов)		
• в железистых клетках	18	72,0
• в клетках стромы	17	68,0
Отсутствие экспрессии в клетках стромы	1	4,0
<b>Экспрессия ядерных ЭР</b>		
• в >90% железистых клеток	17	68,0
• в >90% клеток стромы	13	52,0
Выраженная экспрессия (H-score >200 N-баллов)		
• в железистых клетках	17	68,0
• в клетках стромы	17	68,0
Отсутствие экспрессии в клетках стромы	2	8,0

Сравнительные гистологическое и ИГХ исследования эндометрия, проведенные через 1–2 мес у 12 из пролеченных пациенток, показало значительные изменения его морфофункционального состояния (рис. 3). Активная пролиферация в середине I фазы цикла, отмечавшаяся первоначально только у 41,7% пациенток, после лазерной процедуры имела место у 83,3% ( $p=0,029$ ), при этом наличие склеротических изменений спиральных артерий и/или стромы, наоборот, значительно снизилось с 58,3 до 16,7% ( $p=0,029$ ). Признаки хронического эндометрита (позитивная экспрессия CD138 в сочетании с выраженным склерозом сосудов и стромы) выявлены у 2 женщин, у 1 из которых через 2 мес после лазерной процедуры они отсутствовали, а у другой очаги склероза значительно уменьшились. Диссеминированная или фокальная лимфоидная инфильтрация встречалась у 1/2 женщин как до, так и после лечения. Лазерное воздействие вызвало значительное улучшение экспрессии VEGF (рис. 4): все клетки эндометрия (в спиральных артериях и

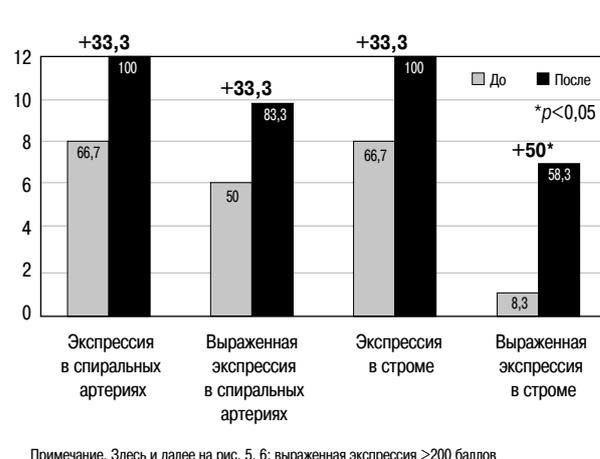
**Рис. 3. Гистологическая характеристика эндометрия на 6–10-й день менструального цикла до и через 1–2 мес после лазерного лечения (n=12), %.**

**Fig. 3. Histological features of the endometrium on days 6–10 of the menstrual cycle before and 1–2 months after laser treatment (n=12), %.**



**Рис. 4. Экспрессия VEGF в эндометрии на 6–10-й день менструального цикла до и через 1–2 мес после лазерного лечения (n=12), %.**

**Fig. 4. VEGF expression in the endometrium on days 6–10 of the menstrual cycle before and 1–2 months after laser treatment (n=12), %.**



Примечание. Здесь и далее на рис. 5, 6: выраженная экспрессия >200 баллов

строме) начали экспрессировать VEGF, при этом у большинства пациенток экспрессия стала выраженной и только в 3 случаях оставалась неравномерной.

Подобная динамика прослеживалась и с экспрессией ЭР и ПР. Первоначально выраженная экспрессия ядерных ПР (>200 H-баллов) в >90% железистых клеток отмечалась у 75% женщин и у 66,7% – в строме (рис. 5). У остальных ПР обнаруживались в 72–90% клеток и имели сниженную экспрессию (172–199 H-баллов), у 1 женщины в строме эндометрия экспрессия отсутствовала. Через 1–2 мес после лазерной процедуры у 11 из 12 (91,7%) женщин >90% железистых клеток эндометрия активно экспрессировали ПР. Количество стромальных клеток с выраженной экспрессией не изменилось, но общее количество экспрессирующих клеток превысило 90% у 83,3% женщин.

До лечения ядерные ЭР с выраженной экспрессией (>200 H-баллов) в >90% клеток имели 66,7% пациенток в железах эндометрия и только 33,3% – в строме, при этом у 2 пациенток экспрессия в стромальных клетках отсутство-

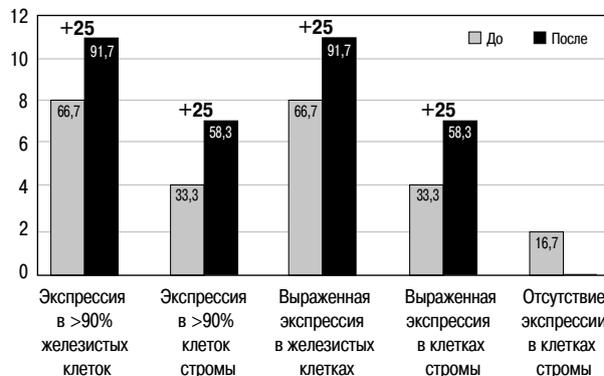
**Рис. 5. Экспрессия ядерных ПР в эндометрии на 6–10-й день менструального цикла до и через 1–2 мес после лазерной процедуры (n=12), %.**

**Fig. 5. Nuclear PR expression in the endometrium on days 6–10 of the menstrual cycle before and 1–2 months after the laser procedure (n=12), %.**



**Рис. 6. Экспрессия ядерных ЭР в эндометрии на 6–10-й день менструального цикла до и через 1–2 мес после лазерной процедуры (n=12), %.**

**Fig. 6. Nuclear ER expression in the endometrium on days 6–10 of the menstrual cycle before and 1–2 months after the laser procedure (n=12), %.**



вала (рис. 6). После лазерной процедуры все клетки эндометрия стали экспрессировать ЭР, при этом высокую активность имели 91,7% железистых клеток и 58,3% стромальных.

Гистологическое исследование эндометрия и цитологическое исследование соскоба цервикального канала не выявило какого-либо негативного влияния безабляционного эрбиевого лазера как на состояние эндометрия, так и слизи стью цервикального канала.

Общая длительность лазерной процедуры составила в среднем 14,1±4,7 мин. Во время лазерного облучения полости матки и цервикального канала отсутствовали жалобы на какой-либо дискомфорт со стороны пациенток. Некоторые из них отмечали болезненность при первичном прохождении диагностическим маточным зондом через внутренний зев цервикального канала, которое осуществлялось перед введением канюли, доставляющей лазерную энергию в полость матки, что не требовало назначения анальгетических средств. Инфекционных осложнений после внутриматочной процедуры не зарегистрировано. Длительность скудных мажущих кровяных выделений после нее составила от 1 до 3 дней.

Анализ данных УЗИ эндометрия в середине менструального цикла у 25 пациенток, прошедших внутриматочное воздействие безабляционным эрбиевым лазером, показал среднюю толщину М-эхо до лечения 5,6±0,96 мм и достоверное увеличение до 8,3±2,48 мм после ( $p < 0,001$ ).

Через 1–4 мес после лазерной процедуры 17 пациенткам осуществлен перенос РЭ в полость матки. У 14 из них (82,4%) произошла успешная имплантация и диагностирована биохимическая беременность, у 12 (70,6%) женщин достигнута клиническая беременность.

**Клинический пример**

Пациентка Л., 38 лет. Обратилась к репродуктологу в феврале 2022 г. для подготовки к протоколу переноса РЭ. В 2021 г. проведены 2 попытки экстракорпорального оплодотворения и 2 переноса эмбриона (один перенос закончился неразвивающейся беременностью 6–7 нед, второй – неудачей имплантации). Соматически здорова. Менструации регулярные, умеренные, резко болезненные. В анамнезе хи-

рургический аборт и вторичное бесплодие в течение 10 лет. В апреле 2022 г. на 10-й день менструального цикла проведена офисная гистероскопия, удаление интрацервикальных и внутриматочных синехий. Гистологическое и ИГХ исследования эндометрия показали слабую пролиферацию желез эндометрия, распространенный склероз межклеточного матрикса и слабую фокальную экспрессию VEGF в строме. Выраженная экспрессия ПР отмечалась в 93% ядер клеток желез эндометрия и в 88% ядер клеток стромы. Экспрессия ЭР являлась умеренной и обнаруживалась только в 72% клеток желез и в 86% клеток стромы эндометрия (рис. 7).

В мае 2022 г. проведена однократная процедура внутриматочного воздействия безабляционным эрбиевым лазером. Через месяц после процедуры на 9-й день цикла проведена пайпель-биопсия эндометрия, исследование которого выявило активную пролиферацию желез эндометрия, отсутствие склероза, диффузную экспрессию VEGF в сосудах и межклеточном матриксе, а также выраженную экспрессию ЭР и ПР в >90% железистых клеток и стромы. Толщина эндометрия в середине менструального цикла по данным УЗИ до процедуры составила 4,2 мм, после – 6,3 мм (рис. 8). В августе 2022 г. произвели перенос РЭ в полость матки. В настоящее время (02.2023) беременность прогрессирует.

**Обсуждение**

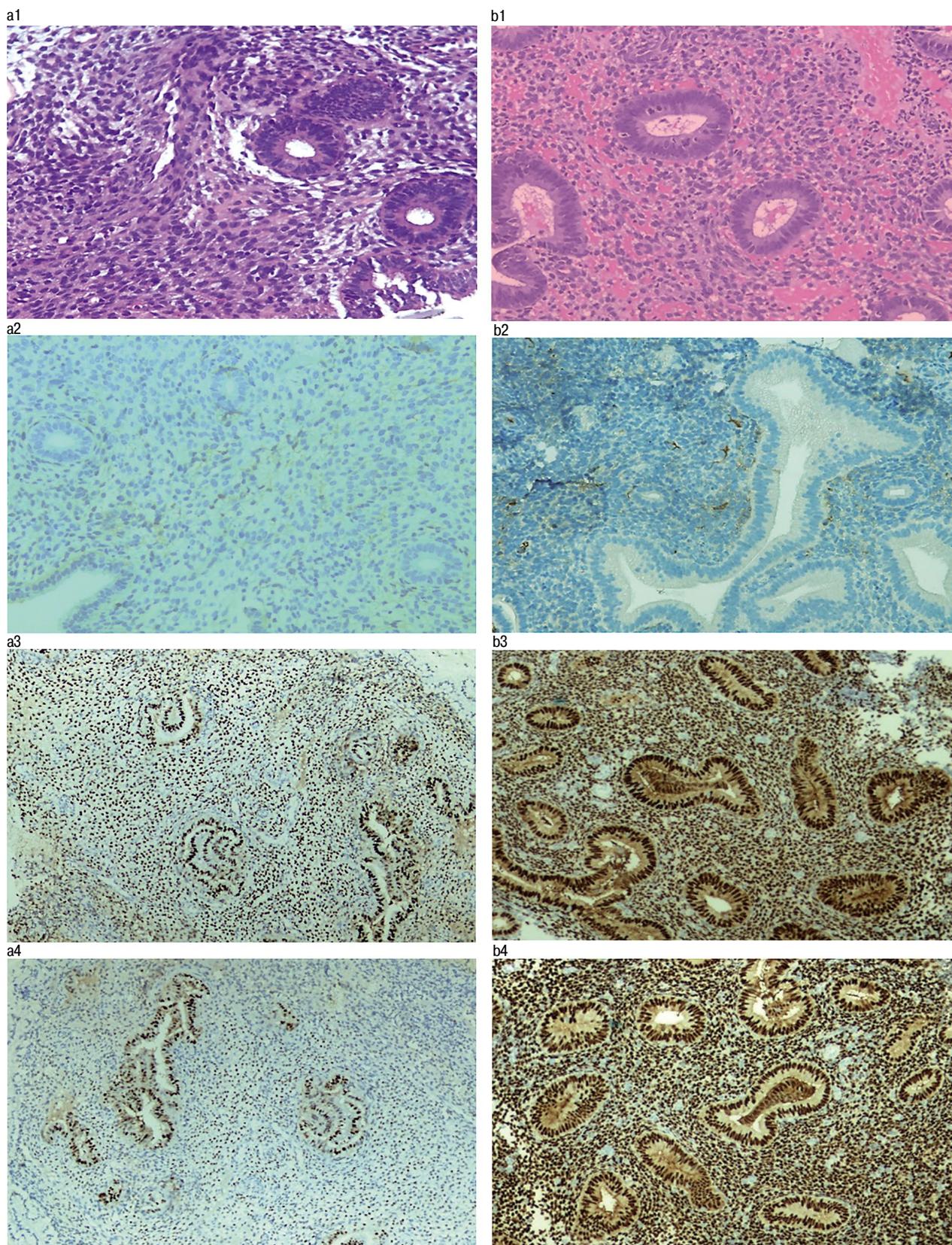
Физиотерапевтические методы воздействия на эндометрий широко используются в последние годы в преодолении бесплодия у женщин как при естественном зачатии, так и с помощью ВРТ. Наиболее перспективными считаются способы внутриматочного лечения эндометриальной дисфункции с использованием фотодинамической и лазеротерапии, введением аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, скретчинг и др. Так, например, введение фотосенсибилизатора в полость матки с последующей внутриматочной экспозицией низкоинтенсивного лазерного излучения мощностью 0,05 Вт/см<sup>2</sup> и плотностью энергии 40 Дж/см<sup>2</sup> у женщин с хроническим эндометритом улучшало гистологическую структуру эндометрия и его толщину по данным УЗИ<sup>1</sup> [16]. Описан метод лазер-индуцированного лечения атрофии эндометрия<sup>2</sup>, при котором пер-

<sup>1</sup>Никонов С.Д. Способ лечения хронического эндометрита. RU 2692999 С1, ООО «Клиника профессора Пасман», 28.06.2019.

<sup>2</sup>Способ неинвазивного лазерно-индуцированного лечения атрофии эндометрия RU 2713797 С1, ООО «ФОТОН-БИО», 07.02.2020.

**Рис. 7. Гистологическая и ИГХ характеристики эндометрия до (a1, a2, a3, a4) и после (b1, b2, b3, b4) лазерной процедуры (окраска гематоксилином и эозином, увеличение –  $\times 4-40$ ).**

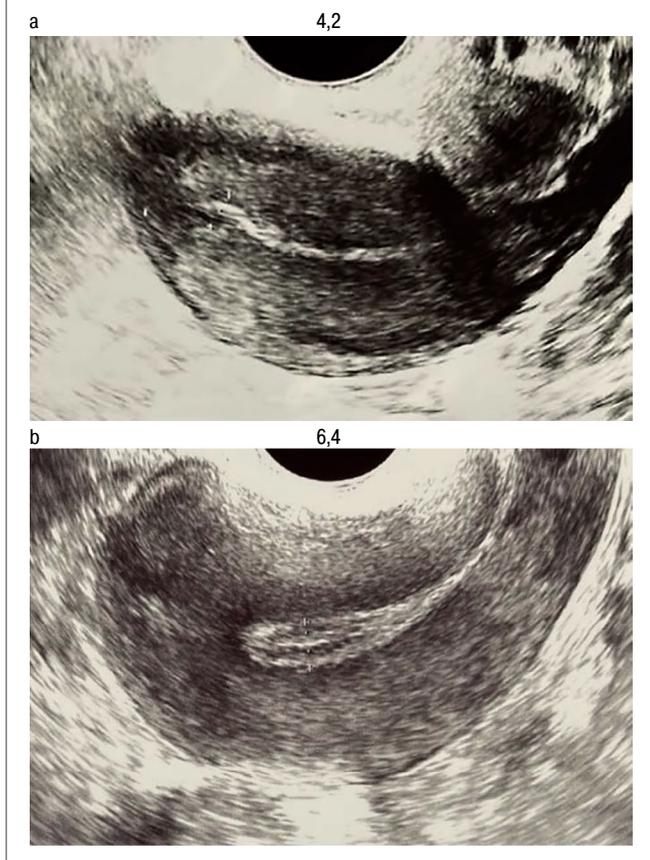
**Fig. 7. Histological and IHC features of the endometrium before (a1, a2, a3, a4) and after (b1, b2, b3, b4) the laser procedure (hematoxylin-eosin staining,  $\times 4-40$ ).**



**Примечание.** a1 – слабая пролиферация желез, склероз стромы, лимфоидная инфильтрация; a2 – слабая экспрессия VEGF в строме; a3 – слабая экспрессия ПР; a4 – слабая экспрессия ЭР; b1 – активная пролиферация, отсутствие склероза; b2 – выраженная экспрессия VEGF в строме и сосудах; b3 – выраженная экспрессия ПР; b4 – выраженная экспрессия ЭР.

**Рис. 8. Толщина эндометрия (мм) в середине менструального цикла по данным УЗИ до (а) и после (b) лазерной процедуры.**

**Fig. 8. Endometrial thickness (mm) in the middle of the cycle according to ultrasound before (a) and after (b) the laser procedure.**



воначально назначали хлорофилл-содержащий препарат в течение 4–6 нед, контролировали степень его накопления в матке с помощью фотолюминесцентной спектроскопии и затем проводили 3–6 сеансов лазерной внутриматочной терапии. Однако общими недостатками методов фотодинамической терапии являются необходимость длительной экспозиции фотосенсибилизатора в полости матки, отсутствие четких данных по глубине и параметрам лазерного воздействия на ткани, риск развития отека стромы эндометрия, болевой синдром во время и после процедуры и необходимость проведения повторных процедур.

Для лечения «тонкого» эндометрия с успехом используется внутриматочное введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, которая активирует функцию первичных факторов роста, ускоряет естественные механизмы регенерации, повышает активность фибробластов, ангиогенез и образование соединительной ткани [17, 18]. При сочетанном применении инфракрасного спектра лазера с плацентарной терапией также улучшалась трофика тканей, повышалась скорость кровотока, улучшались обменные процессы и регенерация тканей, стимулируя процессы пролиферации эндометрия [19]. В некоторых клиниках ВРТ для преодоления бесплодия маточного генеза используется скретчинг эндометрия. Легкое повреждение эндометрия вызывает увеличение количества местных цитокинов, участвующих в заживлении ран, что способствует его децидуализации и подготовке к имплантации [20].

Проведенное нами исследование впервые продемонстрировало влияние на эндометрий эрбиевого лазера в без-

абляционном режиме, индуцируемого лазерной системой Fotona SP Dynamis. Полученные результаты подтвердили нашу гипотезу об эффективности терапевтического лазерного воздействия в восстановлении функциональной активности эндометрия с последующей успешной имплантацией эмбриона в циклах ВРТ.

Иммуноморфологическое исследование, проведенное после лазерной процедуры через 4–8 нед, необходимых для реализации стимулирующего воздействия лазерной термодиффузии в тканях, продемонстрировало выраженную положительную динамику состояния эндометрия. Выявлено улучшение пролиферативной активности эпителия желез эндометрия, степень выраженности которой пришла в соответствие с фазой менструального цикла в сравнении с данными предварительного гистологического исследования, усилилась экспрессия VEGF, являющегося маркером пролиферации эпителия сосудов. Уменьшилась распространенность склеротических изменений в базальном слое эндометрия, что также свидетельствует об улучшении не только гистологической структуры, но и функциональной активности эндометрия и является особенно значимым для пациенток с хроническим эндометритом, имеющих выраженные очаги склероза в спиральных артериях и строме. Обнаружилась четкая тенденция к восстановлению рецепторной активности эндометрия. После лазерной процедуры увеличились как количество клеток, экспрессирующих ЭР и ПР, так и степень выраженности их экспрессии. Произошедшие морфофункциональные изменения отразились на толщине эндометрия, средний показатель которой во II фазу цикла по данным УЗИ достоверно увеличился ( $p < 0,05$ ). Основным подтверждением восстановительного влияния безабляционной лазерной энергии на эндометрий явился высокий показатель клинических беременностей (70,6%), достигнутый у пациенток, имевших до этого от 1 до 5 неудачных имплантаций, который на 28,9% превысил ( $p = 0,013$ ) существующий показатель эффективности криопротоколов ВРТ в нашей стране [1].

Дополнительными преимуществами используемого нами способа восстановления эндометрия являются безопасность безабляционного эрбиевого лазера, основанная на строго контролируемых и экспериментально рассчитанных параметрах теплового воздействия на ткань, разработанных для данных видов лазерных систем, безболезненность и небольшая длительность процедуры.

## Заключение

Таким образом, проведенное нами пилотное исследование внутриматочного применения безабляционного эрбиевого лазера продемонстрировало его положительное влияние на морфофункциональное состояние эндометрия, которое проявилось в улучшении пролиферативной активности эндометрия, уменьшении склеротических изменений и восстановлении экспрессии ЭР и ПР. При этом не выявлено негативного влияния лазерной термодиффузии на эндометрий и слизистую цервикального канала. Процедура не требовала предварительной подготовки и являлась безболезненной для пациенток. В результате подготовки эндометрия с помощью безабляционного эрбиевого лазера перед переносом РЭ в полость матки у 70,6% женщин с неудачами имплантации в анамнезе наступила клиническая беременность.

В то же время для подтверждения полученных нами первых результатов требуются дальнейшие исследования на большем числе пациенток, необходимо изучить корреляцию количества лазерных процедур с гистологическими и клиническими эффектами, определить оптимальное

время для осуществления переноса РЭ, оценить течение и исход беременностей, наступивших после подготовки эндометрия с помощью безабляционного эрбиевого лазера, а также проанализировать долгосрочные результаты. Тем не менее полученные нами данные демонстрируют способность безабляционной лазерной энергии стимулировать восстановление функциональной активности и морфологической структуры эндометрия и тем самым положительно влиять на репродукцию женщин, что открывает нам новые пути и возможности использования современных лазерных технологий в гинекологии.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.А. Пустотина – разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, получение данных для анализа, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи; А.А. Гашенко – разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, корректировка и одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Е.И. Устинова – разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, формирование электронной базы полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, корректировка и одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Е.А. Лишова – разработка концепции и дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; А.В. Лопатина – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Ж.С. Течиева – разработка концепции и дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; З. Визинтин – разработка концепции и дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. OA Pustotina – development of the study concept and design, literature review, collection of clinical data and the development of an electronic database of the results obtained, obtaining data for analysis, statistical data processing, analysis of the data obtained, writing the article; AA Gashenko – development of the study concept and design, obtaining data for analysis, literature review, collection of clinical data and the development of an electronic database of the results obtained, correcting and approving the final version of the article before submitting it for publication; EI Ustinova – development of the study concept and design, obtaining data for analysis, development of an electronic database of the results obtained, literature review, correcting and approving the final version of the article before submitting it for publication; EA Lishova – development of the study concept and design, approving the final version of the article before submitting it for publication; AV Lopatina – development of the study concept and design, analysis of the data obtained, approving the final version of the article before submitting it for

publication; ZhS Tchieva – development of the study concept and design, approving the final version of the article before submitting it for publication; Z Vizintin – development of the study concept and design, approving the final version of the article before submitting it for publication.

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» (протокол №1 от 21.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Inozemtsev Academy of Medical Education (Protocol №1, 21.01.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Регистр ВРТ РАПЧ. Отчет за 2020 год. Режим доступа: [https://www.rahr.ru/registr\\_otchet.php](https://www.rahr.ru/registr_otchet.php). Ссылка активна на 25.01.2023 [Register of VRT RACH. Report for 2020. Available at: [https://www.rahr.ru/registr\\_otchet.php](https://www.rahr.ru/registr_otchet.php). Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
2. Соколова Е.А., Краснополянская К.В., Белокурова М.В., Исакова К.М. Состояние эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):86-90 [Sokolova EA, Krasnopol'skaja KV, Belokurova MV, Isakova KM. Endometrial condition in patients with polycystic ovary syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):86-90 (in Russian)].
3. Saxtorph MH, Hallager T, Persson G, et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):998-1006.
4. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., и др. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):38-43 [Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II, et al. Immunogistokhimičeskaja i morfometričeskaja otsenka tonkogo endometrii. *Problemy reproduksii*. 2021;27(5):38-43 (in Russian)].
5. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. *Гинекология*. 2021;23(1):92-6 [Orazov MR, Krasnopol'skaia KV, Silant'eva ES, et al. The efficacy of alternative treatment tactics for uterine infertility. *Gynecology*. 2021;23(1):92-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200672
6. Пустотина О.А. Современные лазерные технологии в лечении урогенитальных расстройств у женщин. *ФАРМАТЕКА*. 2020;6:105-12 [Pustotina OA. Sovremennye lazernye tekhnologii v lechenii urogenital'nykh rasstroistv u zhenshchin. *FARMATEKA*. 2020;6:105-12 (in Russian)].
7. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al. Erbium laser in gynecology. *Climacteric*. 2015;18 Suppl. 1:4-8. DOI:10.3109/13697137.2015.1078668
8. Lukac M, Zorman A, Lukac N, et al. Characteristics of Non-Ablative Resurfacing of Soft Tissues by Repetitive Er:YAG Laser Pulse Irradiation. *Lasers Surg Med*. 2021;53(9):1266-78. DOI:10.1002/lsm.23402

9. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy-based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med.* 2017;49(2):137-59.
10. Dams SD, de Liefde-van Beest M, Nuijs AM, et al. Pulsed Heat shocks enhance procollagen type I and procollagen type III expression in human dermal fibroblasts. *Skin Res Technol.* 2010;16(3):354-64.
11. Gambacciani M. Laser Treatment for Vulvovaginal Atrophy. In: *Postmenopausal Diseases and Disorders.* Ed. FR Pérez-López. Springer Nature Switzerland AG, 2019, p. 205-2010.
12. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015;18:757-63.
13. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2018;21(2):148-52.
14. Gaspar A, Maestri S, Silva J, et al. Intraurethral erbium:YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2018;50:802-7.
15. Gambacciani M, Cervigni M, Gaspar A, et al. Safety of vaginal erbium laser: A review of 113000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric.* 2020;23(1):s28-32.
16. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Кацалап С.Н., Алехин А.И. Фотодинамическая терапия у пациенток с бесплодием при хроническом эндометрите. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(3):56-61 [Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Katsalap SN, Alekhin AI. Photodynamic therapy in patients with infertility in chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(3):56-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202003156
17. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н., Федорова Т.А., и др. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в комплексной терапии женщин с рефрактерным «тонким» эндометрием. *Акушерство и гинекология.* 2021;4:112-9 [Apolikhina IA, Efendiieva ZN, Fedorova TA, et al. Obogashchennaia trombositami autologichnaia plazma v kompleksnoi terapii zhenshchin s refrakternym "tonkim" endometriem. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;4:112-9 (in Russian)].
18. Dogra Y, Singh N, Vanamail P. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(1):13-21. DOI:10.5935/1518-0557.20210037
19. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. *Медицинский альманах.* 2018;6(57):4-97 [Zinov'ieva OS, Motovilova TM, Kachalina TS, et al. Vliianiie sochetannoi platsentarnoi terapii i infrakrasnogo spektra lazera na gemodinamicheskie narusheniia v gipoplastichnom endometrii. *Meditsinskii al'manakh.* 2018;6(57):4-97 (in Russian)].
20. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD009517. DOI:10.1002/14651858.CD009517.pub4

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Анемический синдром у женщин репродуктивного возраста в современных клинических реалиях и оценка эффективности fumarата железа в сочетании с фолатами

В.Г. Стуров<sup>✉</sup>, Н.И. Мельченко, А.С. Балышева

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

## Аннотация

Железодефицитная анемия (ЖДА) и латентный дефицит железа – крайне распространенные заболевания в современной популяции. В статье описаны механизмы развития, диагностические критерии заболевания, клиническая картина ЖДА. Освещены современные возможности лечения анемии с помощью пероральных препаратов железа, показания к их назначению, критерии эффективности и безопасности.

Цель. Проанализировать и доказать эффективность fumarата железа в сочетании с фолатами для лечения и профилактики железодефицита у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 60 женщин 18–47 лет, страдающие ЖДА/латентным дефицитом железа легкой и средней степени. Все пациентки принимали fumarат железа (эквивалентно 150 мг элементарного железа) в сочетании с 1500 мкг фолиевой кислоты курсом 21–42 дня. Исследованы показатели гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, оценены эритроцитарные индексы.

Результаты. У большинства пациенток отмечено купирование анемии (повышение уровня гемоглобина на 27–32%, ферритина – в среднем на 35%, т.е. в 1,67 раза по сравнению с альтернативной ферротерапией (сульфатом и глюконатом железа). Частота побочных эффектов была минимальной, составив менее 4%.

Заключение. Доказано, что совместное использование fumarата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии и имеет высокий профиль безопасности.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, латентный железодефицит, диагностика, перегрузка железом, лечение, железа fumarат, фолиевая кислота

**Для цитирования:** Стуров В.Г., Мельченко Н.И., Балышева А.С. Анемический синдром у женщин репродуктивного возраста в современных клинических реалиях и оценка эффективности fumarата железа в сочетании с фолатами. Гинекология. 2023;25(1):72–76. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202119

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Anemia in women of reproductive age in current clinical practice and effectiveness of iron fumarate combined with folate

Viktor G. Sturov<sup>✉</sup>, Nikolay I. Melchenko, Anastasya S. Balysheva

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

## Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) and latent iron deficiency are common. The article describes the mechanisms of development, diagnostic criteria, the clinical presentation of the IDA. The current options for treating anemia with oral iron supplements and their indications, effectiveness and safety criteria.

Aim. To analyze and prove the effectiveness of iron fumarate combined with folate for treating and preventing iron deficiency in women of reproductive age.

Materials and methods. Sixty women aged 18–47 with mild to moderate iron deficiency were examined. All patients received of iron fumarate (equivalent to 150 mg of elemental iron) combined with 1500 mcg of folic acid for 21–42 days. Hemoglobin, ferritin, serum iron, and erythrocyte indices were measured.

Results. In most patients, recovery from anemia was observed: an increase in hemoglobin by 27–32% and ferritin by a mean of 35%, i.e., 1.67 times compared with alternative iron therapy (iron sulfate and gluconate). The rate of side effects was less than 4%.

Conclusion. Co-administration of iron fumarate with folic acid has been shown to increase the therapeutic efficacy and has a high safety profile in patients with IDA (especially in pregnant women requiring additional folate supplements).

**Keywords:** iron deficiency anemia, latent iron deficiency, diagnosis, iron overload, treatment, iron fumarate, folic acid

**For citation:** Sturov VG, Melchenko NI, Balysheva AS. Anemia in women of reproductive age in current clinical practice and effectiveness of iron fumarate combined with folate. Gynecology. 2023;25(1):72–76. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202119

## Information about the authors / Информация об авторах

<sup>✉</sup>Стуров Виктор Геннадьевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X

Мельченко Николай Иванович – студент 6-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: n.melchenko@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-7547-998X

Балышева Анастасия Сергеевна – студентка 6-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО НГУ. E-mail: a.balysheva@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-2895-6261

<sup>✉</sup>Viktor G. Sturov – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State University. E-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X

Nikolay I. Melchenko – Student, Novosibirsk State University. E-mail: n.melchenko@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-7547-998X

Anastasya S. Balysheva – Student, Novosibirsk State University. E-mail: a.balysheva@g.nsu.ru; ORCID: 0000-0002-2895-6261

## Введение

Анемия – глобальная мировая проблема: примерно 25–30% людей страдают этим заболеванием, при этом 1/2 всех анемий обусловлена дефицитом железа [1, 2]. Недаром Всемирная организация здравоохранения еще в 2015 г. (задолго до объявления пандемии COVID-19) признала анемию «тихой пандемией XXI века» [3].

Общепризнанными диагностическими критериями анемии, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются показатели гемоглобина (Hb) ниже 130 г/л у мужчин всех возрастов и женщин в постменопаузе, менее 120 г/л у небеременных женщин репродуктивного возраста, менее 110 г/л у беременных во II и III триместрах. Эти стандарты используют врачи большинства стран в целях профессиональной согласованности [3, 4]. По степени тяжести в соответствии с уровнем Hb выделяют легкую (Hb ≥ 90 г/л), среднюю (Hb – 90–70 г/л), тяжелую (Hb – 69–50 г/л) и крайне тяжелую (Hb < 50 г/л) анемию [5, 6].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – приобретенное заболевание, которое характеризуется сниженным содержанием железа в сыворотке крови, тканевых депо, костном мозге, в результате чего развиваются гипохромия и микроцитоз эритроцитов и трофические расстройства в тканях [7–9].

В свою очередь латентный дефицит железа (ЛДЖ) диагностируют на основании снижения содержания ферритина в сыворотке менее 30 мкг/л (норма составляет 30–120 мкг/л) при сохраненном уровне Hb в крови. Частота развития ЛДЖ в мире окончательно не определена, но согласно данным мультицентровых исследований составляет около 70% в популяции [10–13].

**Цель исследования** – подтверждение эффективности фумарата железа в сочетании с фолатами для лечения и профилактики железодефицита у женщин репродуктивного возраста.

## Материалы и методы

Обследованы 60 женщин репродуктивного возраста 18–47 лет (средний возраст – 31,4±4,67 года), проходивших обследование и лечение в Центре новых медицинских технологий (г. Новосибирск) в период с февраля по декабрь 2022 г. Все пациентки подписали добровольное медицинское согласие. На проведение исследования получено согласие локального этического комитета ЦНМТ (протокол №29 от 26.01.2022).

Сформированы 2 группы: 1-я – основная (n=30) и 2-я (n=30) – контрольная.

**Критерии включения в основную группу:**

- участники исследования – взрослые пациентки репродуктивного возраста (18–47 лет);

- использование комбинированного препарата, в состав которого входят фумарат железа (эквивалентно 50 мг элементарного железа) и 500 мкг фолиевой кислоты, для терапии ЖДА;
- доза элементарного железа не менее 50 мг/сут, продолжительность курса не менее 3 нед;
- различие между группами «случай» и «контроль» заключалось только в использовании/неиспользовании препарата Ферретаб® комп.

**Критерии исключения:**

- возраст пациенток моложе 18 и старше 47 лет;
- продолжительность курса менее 3 нед;
- наличие тяжелых онкологических и аутоиммунных заболеваний, декомпенсированной формы почечной и печеночной недостаточности;
- применение препаратов спортивного питания в виде белково-витаминных комплексов;
- применение рекомбинантного эритропоэтина или метотрексата и иных цитостатиков.

Группу контроля формировали из пациенток с диагнозом ЖДА легкой и средней степени тяжести (уровень Hb – 119–81 г/л), которые получали альтернативную ферротерапию (глюконат или сульфат) в дозировке, эквивалентной 200 мг элементарного железа, без использования фумарата железа и добавления фолиевой кислоты.

## Результаты

В ходе исследования произведена оценка показателей феррокинетики на 3 и 6-ю недели от начала приема ферропрепаратов. Доза фумарата железа составила 150 мг/сут (3 капсулы) в пересчете на элементарное железо. Средние показатели феррокинетики после курсового приема фумарата железа в эффективной и безопасной терапии ЖДА приведены в табл. 1. Интересно отметить, что средние суммарные дозы железа в составе препарата, необходимые для достижения достоверных клинических результатов, различались для разных целей. Так, средняя доза для достижения уровня сывороточного железа больше 20 мкмоль/л и частичной компенсации ЖДА (Hb > 110 г/л) составила 1,85±0,67 г. В то же время средняя доза для достижения уровня ферритина больше 20 мкг/л и снижения проявлений микроцитоза эритроцитов была 2,65±2,41 г (табл. 1).

По результатам, представленным в табл. 1, видно, что динамика повышения уровня сывороточного железа и ферритина, а также купирование микроцитоза и гипохромии статистически значимы в сравнении с исходной степенью выраженности ЖДА ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1. Достоверные результаты показателей феррокинетики при терапии ЖДА на 3 и 6-й неделях у пациенток основной и контрольной групп**

**Table 1. Valid results of ferrokinetic parameters during iron deficiency anemia (IDA) therapy at 3 and 6 weeks in patients in the main and control groups**

Показатель	Исходное значение (n=60)	На 3-й неделе приема ферропрепарата		На 6-й неделе приема ферропрепарата		p	
		Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)
Hb, г/л	102,46±12,5	116,5±14,2	111,4±16,4	123,4±15,9	118,2±14,1	0,001	0,251
Средний объем эритроцита, фл	74,3±4,51	79,6±6,8	75,4±4,2	84,9±12,5	82,9±11,4	0,006	0,166
Среднее содержание Hb в эритроците, пг/мл	23,1±1,54	25,2±2,5	23,81±2,1	27,6±4,7	25,2±3,7	0,0047	0,241
Ферритин, мкг/л	13,5±8,1	19,4±11,2	16,9±11,8	29,8±7,15	19,4±6,18	0,005	0,155
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,7±4,1	18,3±5,1	16,1±5,1	23,8±4,45	19,6±4,15	0,0053	0,053

Средний курс терапии от 21 до 42 дней позволял обеспечить достаточные степень насыщения депо железа (ферритин) и среднее содержание Hb в эритроците.

Уровень ферритина сыворотки является показателем состояния депо железа при ЖДА, не осложненной другими патологиями. Например, повышенный уровень встречается в условиях острого воспаления. Если у пациента действительно есть дефицит железа, ферритин, как правило, понижается. В норме у женщин репродуктивного возраста уровень ферритина составляет 30–120 мкг/л, уровень менее 20 мкг/л является одним из биомаркеров ЖДА [10, 12]. Тем не менее даже уровень ферритина более 100 мкг/мл не исключает ЖДА. Как показало настоящее исследование, при приеме fumarата железа в комбинации с фолиевой кислотой уровень ферритина достоверно повышается к середине диапазона нормы ( $p=0,005$ ).

Для сравнения эффективности fumarата железа и альтернативной ферротерапии (сульфатом и глюконатом железа) проведена оценка показателей феррокинетики 2-й группы обследованных в равных условиях (табл. 1).

Таким образом, в группе сравнения у пациенток на альтернативной ферротерапии уровень ферритина, Hb и сывороточного железа повышался незначительно и статистически недостоверно в сравнении с основной группой ( $p>0,05$ ). Это позволило судить о более низкой эффективности глюконата и сульфата железа в дозировках, эквивалентных 200 мг элементарного железа.

При сопоставлении динамики изменений показателей обмена железа в группах обследованных достоверно видно, что при использовании fumarата железа в дозе 150 мг/сут в пересчете на элементарное железо с фолиевой кислотой степень повышения уровня Hb, ферритина и сывороточного железа в 1,67 раза выше, чем при использовании альтернативной ферротерапии (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что fumarат железа, комбинированный с фолиевой кислотой, в сравнении с альтернативной ферротерапией (глюконатом или сульфатом железа) существенно эффективнее купирует анемию, в среднем на 42,7%, что является достоверно значимым различием ( $p<0,05$ ).

Важным аспектом ферротерапии является оценка нежелательных эффектов. Так, fumarат железа с фолиевой кислотой (Ферретаб® комп.) крайне редко вызывал нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и тошноту в силу хорошей переносимости пациентками репродуктивного возраста. Из 30 случаев, вошедших в исследование, отмечено всего 4 (13,3%) эпизода побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, 2 (6,7%) случая тошноты и изжоги, которые прошли самостоятельно и не потребовали дополнительной медикаментозной коррекции. Не отмечено симптомов обстипации (запоров), а также нежелательного действия препарата на эмаль зубов. В группе сравнения частота побочных эффектов составляла почти 40% ( $n=12$ ). Основными жалобами были запоры – у 12 (40%) пациенток, преимущественно при использовании сульфата железа, и у 23 (23%) имелись признаки диарейного синдрома, преимущественно при использовании глюконата железа.

Важно отметить, что в метаанализе И.Ю. Торшина, О.А. Громовой и соавт. [11] представлены данные по эффективности и безопасности fumarата железа, обогащенного фолиевой кислотой. Причем отмечено, что в 11 из 12 ис-

следований (за исключением работы N. Milman, 2017 [14]) использовали один препарат на основе fumarата железа и фолиевой кислоты – Ферретаб® комп. Это согласуется с результатами настоящего исследования, в том числе подтверждено преимущество fumarата железа с фолиевой кислотой перед сульфатом железа в отношении клинической эффективности и безопасности.

В 1 капсуле препарата Ферретаб® комп. содержится 3 мини-таблетки fumarата железа, суммарно включающие 50 мг элементарного железа (152 мг fumarата железа) и 1 мини-таблетку фолиевой кислоты (500 мкг фолиевой кислоты). Высвобождение фолиевой кислоты из мини-таблетки в составе капсулы Ферретаб® комп. происходит в течение 1–2 ч, а fumarата железа из таблеток пролонгированного действия – 4–6 ч, по мере прохождения мини-таблеток с кишечным транзитом\* [15, 16]. Совместное применение fumarата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии.

### Заключение

Дефицит железа и ЖДА являются глобальными проблемами мирового здравоохранения, приводящими к снижению качества жизни и ухудшению прогноза хронических заболеваний. ЖДА можно легко диагностировать и излечить, но врачи часто упускают ее из виду. При назначении терапии важен индивидуальный выбор лекарственного препарата железа, учитывающий возраст больного, причину развития железодефицита, дозировку препарата и удобство применения. Важно проводить мониторинг эффективности лечения по восстановлению показателей гемограммы (в аспекте купирования микроцитоза и гипохромии эритроцитов) и динамике сывороточных показателей обмена железа (ферритина, уровня железа сыворотки крови). Применение fumarата железа в комплексе с фолатами (Ферретаб® комп.) – весьма эффективный способ коррекции железодефицитного состояния, особенно у женщин репродуктивного возраста, включая беременных. Препарат Ферретаб® комп. достоверно купирует симптомы ЖДА и имеет значительно более высокий профиль безопасности в сравнении с другими препаратами по частоте развития побочных эффектов. Влияние ЖДА на здоровье человека значительно, поэтому своевременная диагностика и лечение, а также профилактика развития железодефицита – вполне выполнимые задачи, позволяющие повысить уровень здоровья и качество жизни женщин.

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

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

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

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

\*Регистр лекарственных средств, 2000–2023. Инструкция к препарату Ферретаб® комп. (Ferretab® comp.). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferretab-komp-572>. Ссылка активна на 3.02.2023.

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЦНМТ (протокол №129 от 30.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Center for New Medical Technologies (protocol №129, 30.09.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

## Литература/References

1. Kumari R, Bharti RK, Singh K, et al. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):BC04-6. DOI:10.7860/JCDR/2017/26163.10325
2. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31. DOI:10.1111/nyas.14092
3. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2015.
4. World Health Organization. United Nations Children's Fund, United Nations University. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers, 2001.
5. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буланов А.Ю., и др. Железодефицитные анемии. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005 [Andreev YuN, Barkagan ZS, Bulanov AYu, et al. Zhelezodeficitnye anemii. Rukovodstvo po gematologii. Pod red. AI Vorob'eva. T. 3. Moscow: N'yudiamed, 2005 (in Russian)].
6. Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е., и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009 [Vorob'ev AI, Al'-Radi LS, Andreeva NE, et al. Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij sistemy krovi. Pod red. AI Vorob'eva. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian)].
7. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
8. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152-9. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.152
9. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70. DOI:10.1111/joim.13004
10. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. *Справочник поликлинического врача.* 2002;6:5-10 [Dvoreckij LI. Anemii: strategiya i taktika diagnosticheskogo poiska. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2002;6:5-10 (in Russian)].
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология.* 2015;17(5):24-31 [Torshin IY, Gromova OA, Limanova OA, et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology.* 2015;17(5):24-31 (in Russian)].
12. Соловьева А.В., Стуров В.Г. Анемия и репродуктивное здоровье. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Solov'eva AV, Sturov VG. Anemiya i reproduktivnoe zdorov'e. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский Врач.* 2010;2:1-8 [Gromova OA, Torshin IYu, Hadzhidis AK. Adverse effects of iron sulfate in obstetrics, pediatrics and therapeutics. *Zemskij Vrach.* 2010;2:1-8 (in Russian)].
14. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl. 6):1655S-62S. DOI:10.3945/ajcn.117.156000
15. Крапошина Т.П., Минкина Г.Н., Левченко Р.Г. Оценка эффективности Ферретаба у больных с железодефицитной анемией. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет. 2007;24;37 [Kraposhina TP, Minkina GN, Levchenko RG. Ocenka effektivnosti Ferretaba u bol'nyh s zhelezodeficitnoj anemiej. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet. 2007;24;37 (in Russian)].
16. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819-30. DOI:10.1111/bjh.16221

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCOR.RU

# Исторические и современные аспекты аппаратной деструкции эндометрия

С.П. Синчихин✉, Е.В. Костенко, Л.В. Степанян, Е.С. Синчихина

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

## Аннотация

Представлены исторические сведения по вопросу аппаратной деструкции эндометрия. Подробно рассказано о различных современных методах термической коагуляции слизистой оболочки матки для ее разрушения. Представлен сравнительный анализ гистероскопических и негистероскопических методов деструкции эндометрия в аспекте эффективности лечения, развития осложнений и предупреждения рецидива заболевания. Указаны пути технологического развития инструментальных методов лечения внутриматочной патологии.

**Ключевые слова:** деструкция эндометрия, гистероскопические и негистероскопические методы лечения

**Для цитирования:** Синчихин С.П., Костенко Е.В., Степанян Л.В., Синчихина Е.С. Исторические и современные аспекты аппаратной деструкции эндометрия. Гинекология. 2023;25(1):77–83. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201486

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

## Historical aspects and current view for device-based endometrial destruction

Sergey P. Sinchikhin✉, Ekaterina V. Kostenko, Lusine V. Stepanyan, Ekaterina S. Sinchikhina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

## Abstract

A historical perspective on the issue of device-based endometrial destruction is presented. The article describes in detail various current methods of thermal coagulation of the uterine mucosa for its destruction. A comparative analysis of hysteroscopic and non-hysteroscopic methods of endometrial destruction in terms of treatment effectiveness, complications, and recurrence prevention is presented. The ways of technological development of instrumental treatment methods of intrauterine disorders are highlighted.

**Keywords:** endometrial destruction, hysteroscopic and non-hysteroscopic treatments

**For citation:** For citation: Sinchikhin SP, Kostenko EV, Stepanyan LV, Sinchikhina ES. Historical aspects and current view for device-based endometrial destruction. Gynecology. 2023;25(1):77–83. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201486

**В**нутриматочное инструментально-технологическое воздействие с целью разрушения тканей в полости матки считается современным методом лечения и при этом имеет интересную историю, заслуживающую внимания [1, 2].

Факт образования внутриматочных синехий после повреждения эндометрия с последующим развитием аменореи отмечен исследователями еще в конце XIX в. и взят за основу при разработке методов лечения рецидива маточных кровотечений [3]. При этом в середине XX в. израильский ученый J. Asherman объединил эти наблюдения в синдром, который теперь носит его имя [4].

На сегодняшний день принято условное разделение существующих методов деструкции эндометрия на негистероскопические и гистероскопические.

В зарубежной литературе гистероскопические методики обозначены как первая генерация (first generation) абляции эндометрия, а негистероскопические – вторая генерация (second generation), или глобальная эндометриальная абляция (global endometrial ablation – GEA) [4].

При этом следует отметить, что первоначально создавались и внедрялись в практику негистероскопические способы разрушения эндометрия, при которых использовались различные повреждающие агенты.

До нашего времени дошли сведения о внутриматочном применении античными врачами различных природных вяжущих средств и лекарственных растений для лечения маточных кровотечений. Однако указанный подход к устранению внутриматочной патологии стал активно использо-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Синчихин Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: doc\_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

**Костенко Екатерина Васильевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: ev.kostenko@mail.ru

**Степанян Лусине Вардановна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

**Синчихина Екатерина Сергеевна** – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

✉ **Sergey P. Sinchikhin** – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc\_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

**Ekaterina V. Kostenko** – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: ev.kostenko@mail.ru

**Lusine V. Stepanyan** – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

**Ekaterina S. Sinchikhina** – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

ваться на рубеже XIX–XX вв., что видно из руководств по гинекологии того времени [2, 3].

И.Н. Грамматикати в конце XIX в. разработал метод многократной обработки стенок полости матки 3% раствором настойки йода как один из вариантов лечения пациенток с воспалительными заболеваниями матки, ее придатков и тазовой брюшины. Кроме этого, данная методика использовалась и как последовательное лечение после инструментального выскабливания слизистой матки по поводу продолжительных или многократных маточных кровотечений. Подобным способом автор методики стремился предотвратить пролиферативные процессы слизистой оболочки матки и прекратить повторяющиеся менструальноподобные кровотечения [5]. Различные публикации о применении данного метода встречались до середины XX в. [6].

Другие авторы для химической деструкции слизистой матки применяли 10–20% растворы хлористого цинка, 30% водный раствор формалина и 3% раствор карболовой кислоты. Процедуры повторяли несколько раз через разные промежутки времени. При этом известно, что «сильные прижигающие средства» могут привести к «сращению» стенок полости матки [3]. Несмотря на то что введение в полость матки указанных растворов считалось относительно безопасным методом, эта процедура в ряде случаев сопровождалась сильными болями и даже фиксировались единичные крайне неблагоприятные (летальные) исходы, обусловленные «проникновением едких веществ в тазовую брюшину и соседние с маткой органы» [7, 8].

Впервые в истории применение водяного пара в лечении патологии полости матки как «кровоостанавливающего и дезинфицирующего средства» описано в 1886 г. известным русским акушером-гинекологом В.Ф. Снегиревым. Обработку внутренней поверхности матки паром он проводил с помощью vaporизатора, сконструированного по его эскизам отечественными мастерами. Операция выполнялась без наркоза, так как считалась «слабо болезненной». Длительность процедуры в зависимости от заболевания составляла от 20 с до 2 и более мин. В результате указанного внутриматочного воздействия происходило «сваривание всей слизистой оболочки матки» с последующим «слипанием стенок маточной полости и даже, в некоторых случаях, с полным ее заращением». Морфологическое исследование хирургически удаленной матки показывало, что стенки ее полости покрыты грануляционной тканью и «никаких железистых элементов в ткани слизистой матки не обнаруживалось» [9].

Метод В.Ф. Снегирева, известный как *Atmoscausis*, значительно усовершенствован в 1895 г. Людвигом Пинкусом из Данцига, выполнившим в последующем более 800 подобного рода процедур [7].

В XX в. появляются другие источники энергии (электричество, рентген, радий и др.), которые стали использовать с лечебной целью для разрушения тканей в полости матки [4].

Методика коагуляции слизистой матки с помощью электрического тока подробно описана А.П. Губаревым в 1910 г. Автор проводил «обработку» внутренней поверхности матки электрическим током и считал, что таким образом можно лечить многие гинекологические заболевания, и в особенности «метриты и фибромы». Показания к применению метода конкретизировались, «но приходилось часто назначать и как средство, останавливающее кровь, и как средство, вызывающее кровотечение при аменорее». В полость матки вводился платиновый зонд, защищенный дренажной трубкой для предотвращения ожогов влагиалища и соединенный с одним из электродов батареи. Сеанс продолжался 5–10 мин и прекращался постепенным уменьшением

мощности тока. Струп с последующим незначительным маточным кровотечением отделялся к концу 9-х суток. Если полость матки оказывалась расширена, то «приходилось делать электризацию несколько дней подряд, пока не обнаруживалось желаемое действие» [8].

Потребность максимально эффективно и безопасно выполнить селективное разрушение эндометрия стимулировала развитие способов внутриматочного вмешательства под контролем зрения [4].

Первые удачные попытки внутриматочных манипуляций с использованием устройств, подобных цистоскопу, проведены в XIX в., и тогда же впервые появляется термин «эндоскопия» (Ph. Bozzini, 1805, A. Desermeaux, 1853, Pantaleoni, 1869). Вместе с тем значительно позже работы немецкого уролога М. Nitze по созданию и непрерывному усовершенствованию цистоскопа с подробным описанием собственных результатов диагностики и первых эндоскопических операций положили начало активному развитию резектоскопии, в том числе и в смежных медицинских специальностях [10].

Последующие открытия в различных областях фундаментальной науки способствовали развитию внутриматочной хирургии. Изобретение стержневой оптической системы, различных источников света, жидкостей для растяжения полости матки, утеромата, внедрение электрохирургии и разработка разнообразных форм электродов явились необходимыми этапами для создания высокотехнологичных инструментов и оказались связаны с именами легендарных ученых (Т. Edison, 1879, W. T. Bovie, 1929, Н. Hopkins, 1959, К. Storz, 1960, J. Hamou, 1979 и др.). Можно сказать, что на разработку гистерорезектоскопа в современном виде ушло почти 100 лет [11, 12]. При этом возможность проводить лечебно-диагностические манипуляции под контролем зрения позволила считать на сегодняшний день визуальный метод «золотым стандартом» внутриматочной хирургии [11].

Гистерорезектоскопические методики исходно подразумевали трансцервикальную резекцию эндометрия, его коагуляцию шариковым электродом, а также лазерное выпаривание слизистой матки [11, 13–17].

Однако следует отметить, что гистероскопическая деструкция с помощью лазерного излучения, которую использовали в 80-е годы XX века (М. Goldrath, 1981), не получила широкого распространения ввиду длительности и трудоемкости процедуры, высокой стоимости оборудования, а также отсутствия преимуществ перед другими методиками [12].

В настоящее время более широкое распространение получила электрическая деструкция эндометрия, которая является сравнительно недорогой методикой [14, 15]. Используются следующие электрохирургические технологии удаления эндометрия: резекция и коагуляция (собственно абляция), а также vaporизация (выпаривание) [14–18]. В зависимости от включения в электрическую цепь тканей организма различают два вида электрохирургии: монополярную и биполярную [14].

Авторы, впервые выполнившие во второй половине XX в. трансцервикальную петлевую резекцию (А. De Cherney, М. Polan, 1980) и коагуляцию эндометрия с использованием шарикового электрода (Vancaille и Townsend, 1990), определили направления развития внутриматочной хирургии – технологическое совершенствование оборудования, снижение риска интраоперационных осложнений, увеличение долгосрочной эффективности оперативного вмешательства [15–17].

Резекционная методика представляет собой срезание петлевым электродом слизистой матки и подлежащего слоя

**Таблица 1. Методы GEA и их основные характеристики****Table 1. GEA methods and their main characteristics**

Методика абляции эндометрия	Энергия, используемая для деструкции эндометрия	Время, затрачиваемое на фазу абляции/процедуру в целом, мин	Толщина внутриматочного зонда (наружного контура)	Минимально и максимально допустимая длина полости матки по маточному зонду, см
Баллонная термальная	Циркуляция в баллоне нагретых жидкостей (80–90°C)	8–10/до 20	От 4 до 8 мм (в зависимости от производителя устройства)	4–10 (в зависимости от размера баллона)
Гидротермальная (единственная методика с использованием гистероскопа)	Свободно циркулирующий нагретый физиологический раствор (90°C)	10/20	Гистероскоп от 3 до 8 мм	До 10,5
Паровая	Свободно циркулирующий водяной пар	2/до 3	6 мм	До 10
Криогенная	Крионекроз с помощью углекислого газа (-100–-120°C)	4–6/до 20	5,5 см	4–10
Микроволновая	Нагревание и разрушение тканей с помощью микроволн	2–5/15	8 мм	До 10,5
Радиочастотная	Нагревание и разрушение тканей с помощью радиочастотной энергии (радиоволн)	2/до 15	6–7,2 мм	6–10

миометрия на глубину до 7 мм. Это является высокоэффективным в удалении патологически измененных тканей, в том числе атипических вариантов гиперплазии и даже начальных стадий рака эндометрия [19]. Эта методика также подходит для лечения сочетанной внутриматочной патологии (субмукозных миом матки, гиперплазии и полипов эндометрия) и может выполняться при разных вариантах формы, размеров матки и аномалиях ее развития. Важным преимуществом петлевой резекции является возможность проведения дополнительного гистологического исследования удаленной ткани [11, 15, 20].

Вместе с тем именно гистерорезекция остается одной из самых технически сложных для практического освоения методик, с высоким риском возникновения осложнений, что является определенным препятствием для ее активного использования в лечении заболеваний эндометрия. Кроме того, резекция применяется только в комбинации с коагуляцией из-за невозможности проведения «обработки» петель маточных узлов и области перешейка матки [11].

Основным осложнением резекционной методики является перфорационное ранение матки в момент деструкции тканей активированным электродом [11, 20]. К серьезным интраоперационным осложнениям также относится развитие гипертонического синдрома вследствие избыточной интравазации жидкостей-диэлектриков, которые используются для расширения полости матки [11].

Следует также учитывать, что именно после резекции эндометрия в полости матки наиболее часто формируются грубые синехии, препятствующие повторному осмотру матки, а также оттоку крови при рецидиве заболевания [21].

В то же время коагуляция эндометрия шариковым электродом является относительно несложной для освоения методикой, имеющей низкий риск осложнений. Однако ввиду неглубокой деструкции ткани (до 3–3,5 мм) она не всегда является достаточно эффективной при гиперплазии эндометрия, поэтому чаще используется в дополнение к резекционной технике [16, 17]. При этом следует отметить, что при коагуляции формируются мягкие синехии и, как правило, не наблюдается полного зарращения полости матки. Это позволяет сохранить все ее отделы доступными для последующего визуального контроля, что является очень важным при ряде заболеваний в перименопаузальном периоде [21].

Варпоризация эндометрия, как указывают ряд авторов, является высокоэффективной, но редко используемой методикой, ввиду отсутствия широкого распространения специального инструментария [18]. Эта методика подразумевает выпаривание ткани с помощью особого электрода –

вапоротрода, позволяющего обеспечить деструкцию ткани на глубину до 7–8 мм. Считается, что вазоризационная методика эффективна для лечения не только гиперплазии эндометрия, но и ее сочетания с аденомиозом [11].

С течением времени повторно возрос интерес к относительно менее опасным и легко осваиваемым негистероскопическим методикам – абляции эндометрия. Стали создаваться высокотехнологичные приборы с рядом модифицированных функций, которые обеспечили не только высокую безопасность внутриматочного вмешательства, но и сделали возможным его использование в амбулаторных условиях [22].

На сегодняшний день к негистероскопическим методам GEA относят баллонную, паровую, гидротермальную, микроволновую, радиочастотную и криогенную (табл. 1).

Указанные в табл. 1 методы объединяет принцип выполнения вмешательства, основанный на сходстве конструкций используемых устройств, включающих в себя автоматизированную систему управления, источник энергии и рабочий элемент, вводимый в полость матки. Модификации приборов каждой методики имеют некоторые различия в зависимости от производителя. Однако все устройства GEA разработаны с «отказоустойчивыми механизмами» для выявления процедурных нарушений (например, дефекты стенки матки с потерей жидкости и давления). Разрушение эндометрия достигается путем сильного нагревания или охлаждения тканей, необходимого для денатурации белков и достижения некроза. Некоторые устройства способны автоматически определить завершение процедуры, как в случае с радиочастотной абляцией [22].

Баллонная абляция эндометрия внедрена в практическую деятельность в европейских странах и США в 1995–1997 гг., разрешена к использованию в нашей стране. Фирмы-производители устройств продолжают непрерывно совершенствовать аппараты, и последние модификации выпущены в 2015–2017 гг. (THERMACHOICE®, Cavaterm™, MenoTreat™, Thermablate EAS™) [23, 24].

При использовании баллонной абляции эндометрия в полость матки вводится одноразовый катетер с латексным или силиконовым баллоном и термоэлементом на конце. Затем баллон наполняется жидкостью (5% раствором глюкозы или глицерином) и принимает форму матки. Весь процесс контролируется электронной системой, которая по давлению внутри баллона (в среднем 160–180 мм рт. ст.) определяет плотность его прилегания к стенкам матки. Затем раствор нагревается до 80–90°C при использовании раствора глюкозы или до 173°C при использовании глицерина. После этого аппарат поддерживает заданную температуру в течение 8–10 мин. Деструкция тканей происходит на глубину

3,5–5 мм, в связи с чем требуется предварительное истончение эндометрия [23].

В отечественной литературе опубликованы работы, посвященные фотодинамической терапии заболеваний эндометрия с использованием внутриматочных технологий и представляющие интерес для дальнейших исследований. Одной из разновидностей является фотодинамическая терапия в комбинации с баллонной абляцией. Этот метод основан на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций [25, 26]. Сеанс облучения эндометрия осуществляют на аппарате, излучающем волны определенной длины, через 1,5–2 ч после внутриматочного и/или внутривенного введения фотосенсибилизатора с использованием оптического внутриматочного баллонного световода, проводимого через цервикальный канал. После введения в полость матки баллон заполняют стерильным раствором дистиллированной воды для принятия им треугольной формы, соответствующей анатомической форме полости матки, для равномерного распределения лазерного излучения. Световое воздействие проводят в непрерывном или фракционном режиме, при этом длительность облучения составляет 15–40 мин, что считают достаточным для деструкции тканей [27].

Гидротермальная абляция (Hydro ThermAblator®, НТА) подразумевает свободную циркуляцию в полости матки нагретого до 90°C физиологического раствора при давлении 50–55 мм рт. ст., что значительно ниже гидростатического, требуемого для выхода жидкости в брюшную полость через фаллопиевы трубы. Это единственный метод глобальной абляции, при котором во время процедуры используется для осуществления контроля за внутриматочным вмешательством «офисный гистероскоп». Общее время работы с учетом фазы наполнения и нагрева жидкости, фазы обработки и перезарядки составляет 20 мин. Перед выполнением данной процедуры требуется предварительное медикаментозное истончение эндометрия (например, путем применения аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов). Отличительной особенностью этой методики является возможность ее применения при наличии аномалий и деформаций полости матки, в том числе и при наличии субмукозных миом матки с размерами до 3 см [28, 29].

Паровая абляция является самой молодой из всех негистероскопических методик (AEGEA™ Adaptive Vapor Ablation System). При этой методике происходит автоматическая подача и циркуляция пара в полости матки, что во многом напоминает описанный выше метод В.Ф. Снегирева. Обработка полости матки длится 2 мин, используется низкое давление – 20–52 мм рт. ст. Общая продолжительность полного цикла составляет менее 3 мин. Возможно использование методики при деформации полости матки. Перед процедурой рекомендовано лекарственное истончение эндометрия [30–32].

Использование холода с лечебной целью в медицинской практике имеет достаточно большую историю. Однако как самостоятельный метод криогенная деструкция тканей существует около 50 лет благодаря созданию современных приборов. Для этого метода используют жидкие газы, такие как жидкий азот, закись азота, фреон, уголекислота, этилхлорид, «работающие» в диапазоне от -35 до -250°C [33].

При выполнении криотерапии современным устройством (Her Option®) криозонд, в котором находится уголекислый газ, под давлением при температуре -100–-120°C вводится в полость матки, после чего при его активации в маточной полости происходит генерация эллиптического ледяного шара диаметром 3,5–5 см. Далее криозонд вручную перемещается в полости от одного маточного угла к другому, при

этом нижний сегмент матки может быть также обработан в отличие от других методик. Как правило, для полного разрушения эндометрия достаточно 2–3 ледяных шара, но их количество может быть увеличено в зависимости от размера полости матки. Для полной деструкции эндометрия на глубине от 3 до 12 мм от края соприкосновения шара и маточной стенки необходима температура -20°C. Для контроля за положением ледяного шара в полости матки интраоперационно возможно проведение ультразвукового исследования. В некоторых случаях при гиперпластических процессах в эндометрии проводится предоперационное его истончение, оптимально с помощью лекарственных препаратов (аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов) [33–35].

Микроволновая абляция внедрена в 90-х годах XX столетия, но активное использование в европейских странах получила после 2000-х годов. В России эта методика зарегистрирована в 2010 г. Разрушение тканей происходит под воздействием микроволн низкой энергии (30 Вт) и высокой частоты (9 Гц). Одноразовый зонд с наружным диаметром 8 мм вводится в матку и вручную перемещается по всей полости, не затрагивая перешеечную зону. Создается температура 75–85°C, обеспечивающая разрушение тканей на глубину до 6 мм. Автоматический механизм безопасности срабатывает при аномальном продвижении зонда, повышении температуры выше заданного уровня. Возможно использование при небольших подслизистых миоматозных узлах (до 3 см), деформирующих полость. Предоперационное расширение цервикального канала и инструментальный кюретаж не рекомендованы. Однако считается целесообразным предоперационное лекарственное истончение эндометрия [36–39].

Радиочастотное воздействие на эндометрий внедрено в практическую деятельность, как и упомянутые методики, в начале 2000-х годов. Устройство для радиочастотного воздействия (NovaSure System®, Minerva®) включает в себя блок управления и одноразовый наконечник с наружным диаметром 6–7,2 мм, на конце которого расположена раскрывающаяся биполярная сетка треугольной формы, соответствующая по форме полости матки. Сетка разворачивается внутри матки вручную на конкретную длину, определяемую глубиной полости. Максимально возможная длина полости составляет 6,5 см в одной из модификаций прибора и до 10 см в другой. Помимо длины полости определяется и ее ширина, после чего на основании этих переменных автоматически определяется условный коэффициент и выставляется мощность. Полость матки заполняется уголекислым газом в установленном объеме, в том числе для определения целостности стенок. Устройство не позволяет генерировать ток и активировать фазу абляции, если матка не прошла тест на целостность. Внутриматочное давление поддерживается на уровне 50 мм рт. ст. Процедура в среднем составляет 90 с (диапазон: 60–120 с) и автоматически прекращается при достижении определенного сопротивления тканей эндометрия. Общее время работы составляет 10–15 мин. Глубина абляции не зависит от исходной толщины эндометрия, в связи с чем предоперационное его истончение является необязательным [40–42].

К главным преимуществам методик GEA можно отнести кратковременность процедуры, возможность выполнения в амбулаторных условиях под местным обезболиванием, а также отсутствие требований к специальным хирургическим навыкам врача, проводящего внутриматочное вмешательство [11, 20]. Тем не менее согласно официальным клиническим рекомендациям врач перед проведением GEA должен предварительно выполнить диагностическую

**Таблица 2. Отличительные особенности гистероскопических и негистероскопических методов абляции эндометрия [26]**  
**Table 2. Distinctive features of hysteroscopic and non-hysteroscopic methods of endometrial ablation [26]**

Критерии сравнения	Гистерорезектоскопическая методика абляции эндометрия	GEA
Показания	Ановуляторные кровотечения, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, подслизистая миома матки	Ановуляторные кровотечения
Противопоказания	Длина полости матки более 12 см, выраженные органические заболевания миометрия (аденомиоз 3-й степени, миоматозные узлы более 5 см)	Длина полости матки более 10,5 см и менее 4 см, деформация полости матки: подслизистые миоматозные узлы более 2–3 см, кесарево сечение в анамнезе, полипы эндометрия более 1 см, аденомиоз 3-й степени
Продолжительность вмешательства, мин	6–20, среднее 15	2–10, среднее 6
Частота аменореи в отдаленном периоде после однократного вмешательства (период наблюдения до 11 лет), %	70–87	64–77
Возможность повторения процедуры	Да	Нет
Возможность амбулаторного использования	Нет	Да
Частота осложнений, %	До 2	До 2
Частота гистерэктомий в послеоперационном периоде, %	23	26

гистероскопию. Кроме того, некоторые авторы указывают на необходимость контрольного осмотра полости матки и после окончания процедуры [25, 43].

Общими ограничениями к выполнению методов GEA являются как увеличенные размеры матки (более 10 нед), так и небольшие ее размеры (длина тела менее 4 см), различные деформации полости матки, истончение стенки до 1 см послеоперационными рубцами, полипы эндометрия, подслизистые узлы миомы матки размерами более 3 см. Перечисленное требует строго подходить к отбору пациенток для применения указанных методов [4, 20, 22, 26].

Для повышения эффективности лечения всегда важно проводить анализ получаемых результатов. При сравнении (табл. 2) гистероскопических и негистероскопических методик наибольшее внимание уделяют приемлемости их использования при различной патологии эндометрия, лечебной и профилактической эффективности, а также возможностям послеоперационного динамического наблюдения за полостью матки [44–46].

Из табл. 2 видно, что гистероскопические и негистероскопические методы деструкции эндометрия имеют близкую общую клинико-лечебную эффективность, частоту развития осложнений и необходимость выполнения удаления матки в отдаленном послеоперационном периоде. При этом следует понимать, что основными показаниями для тотальной гистерэктомии являются рецидив маточного кровотечения в результате недостаточно удаленного или регенерировавшего эндометрия, хронические тазовые боли, обусловленные в большинстве случаев гематометрой и внутриматочными синехиями, а также прогрессирующее сопутствующей гинекологической патологии [44–46].

Последующее развитие внутриматочных инструментальных технологий, как гистероскопических, так и негистероскопических, вероятно, будет сосредоточено на возможности выполнения максимально радикальной «обработки» области маточных углов, а также возможности предупреждения формирования грубых синехий для обеспечения доступа в отдаленном послеоперационном периоде во все отделы полости матки с целью раннего выявления/лечения возможного рецидива заболеваний эндометрия (как кровотечения, так и постабляционной карциномы эндометрия) [25, 43–47].

Следует отметить, что пациентки с внутриматочной патологией вследствие развития различного вида кровопотери имеют, как правило, железодефицитную анемию. При этом устранение дефицита железа перед проведением оперативного вмешательства является обязательным и позволяет предупредить развитие интра- и послеоперационных осложнений.

Для быстрого достижения лечебно-профилактического эффекта необходимо применять современные противоанемические лекарственные средства для внутривенного пути введения. К таковым относится препарат Феринжект®, содержащий карбоксималтозат железа (50 мг/мл). Важно отметить, что указанный препарат представляет собой комплекс, включающий железо-гидроксидное ядро и углеводную оболочку. При этом именно углеводная оболочка вокруг ядра карбоксималтозата железа является ключевым фактором, определяющим физико-химические свойства данного противоанемического препарата [48, 49].

Созданный комплекс обеспечивает практически полную утилизацию железа для транспортирующих и депонирующих железо белков организма. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабо связанного железа. Установлено, что 99% введенной дозы попадает в костный мозг в течение 8 ч, обеспечивая быструю и эффективную утилизацию железа для гемопоеза и минимальное накопление в клетках печени и селезенки, при этом до 99% введенного железа утилизируется эритроцитами в течение 24 дней [50, 51].

Клинические исследования показали, что гематологический ответ и заполнение депо железа после внутривенного введения препарата карбоксималтозата железа происходит быстрее по сравнению с другими противоанемическими препаратами. Важно, что одной инфузией данного препарата можно ввести до 1000 мг элементарного железа в течение 15 мин, при этом введение тест-дозы не требуется [49–52].

Многочисленными медицинскими исследованиями показана не только высокая клиническая эффективность препарата карбоксималтозата железа, но и его безопасность у различных категорий пациентов [48–52].

## Заключение

Таким образом, следует отметить, что представленные сведения показывают историю создания различных способов аппаратной деструкции эндометрия, указывают на отличительные особенности разных поколений негистероскопических и гистероскопических методов лечения, а также на необходимость дальнейшего развития технологий инструментальных методов лечения внутриматочной патологии для повышения их эффективности, безопасности и экономической обоснованности. При этом очень важно всегда помнить об устранении перед проведением внутриматочного вмешательства железодефицитной анемии для предупреждения последующих осложнений и быстрого реабилитационного восстановления.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

1. Прилепская В.Н., Межевветинова Е.А., Шешко Е.Д. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. *Гинекология*. 2014;16(1):13-21 [Prilepskaya VN, Mezhevvetinova EA, Sheshko ED. Medical eligibility criteria for the use of contraceptive methods. *Gynecology*. 2014;16(1):13-21 (in Russian)].
2. Микиртичан Г.Л., Джарман О.А. Соран Эфесский как античный римский врач и «первый педиатр». *CURSUS MUNDI: человек античности, средневековья и возрождения*. 2015;7:73-87 [Mikirtichan GL, Jarman OA. Oranus of Ephesus as an ancient roman physician and "the first pediatrician". *CURSUS MUNDI: chelovek antichnosti, srednevekov'ia i vozrozhdeniia*. 2015;7:73-87 (in Russian)].
3. Рунге М. Учебник гинекологии. СПб.: Практическая медицина, 1902; с. 361 [Runge M. Uchebnik ginekologii. Saint Petersburg: Prakticheskaja meditsina, 1902; p. 361 (in Russian)].
4. Angioni S, Pontis A, Nappi L, et al. Endometrial ablation: first and second-generation techniques. Review. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):143-53.
5. Внутриматочные впрыскивания. И.Н. Грамматикати орд. проф. акушерства и женских болезней. СПб.: К.Л. Риккер, 1899;VIII:115 [Vntrimatochnyie vpryskivaniia. IN Grammatikati ord. prof. akusherstva i zhenskikh boleznei. Saint Petersburg: KL Rikker, 1899;VIII:115 (in Russian)].
6. Романов М. 700 случаев лечения хронических заболеваний матки и придатков по методу Грамматикати. *Врачебное дело*. 1931;13-4:674 [Romanov M. 700 cases of treatment of chronic diseases of the uterus and appendages according to the Grammatikati method. *Vrachebnoe delo*. 1931;13-4:674 (in Russian)].
7. Снегирев В.Ф. Маточные кровотечения. 3-е изд., исправл. и доп. М.: Печатня А.И. Снегиревой, 1900; с. 804 [Snegirev VF. Matochnyie krvotocheniia. 3-ie izd., ispravl. i dop. Moscow: Pechatnia AI Snegirevoi, 1900; p. 804 (in Russian)].
8. Губарев А.П. Оперативная гинекология. СПб.: Практическая медицина, 1910; с. 845 [Gubarev AP. Operativnaia ginekologiya. Saint Petersburg: Prakticheskaja meditsina, 1910; p. 845 (in Russian)].
9. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(1):14-9.
10. Моргошия Т.Ш., Кузьмин И.В. Профессор Макс Нитце – выдающийся немецкий уролог и педагог (к 170-летию со дня рождения). *Урологические ведомости*. 2019;9(2):53-7 [Morgoshiya TSh, Kuz'min IV. Professor Max Nitze – outstanding german urologist and teacher (the 170-th anniversary of the birth). *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(2):53-7 (in Russian)].
11. Endometrial ablation. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline. 2011; Reaffirmed 2018.
12. Ключаров И.В., Хасанов А.А., Галимова И.Р., и др. Современные технологии внутриматочной хирургии: перспективы в стационаре и амбулатории. *Практическая медицина*. 2015;4-1(89):83-8 [Klyucharov IV, Khasanov AA, Galimova IR, et al. Modern technologies of the intrauterine surgery: inpatient and outpatient perspectives. Short overview. *Prakticheskaja meditsina*. 2015;4-1(89):83-8 (in Russian)].
13. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes after resectoscopic endometrial ablation of nonatypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(4):704.
14. DeCherney AH, Diamond MP, Lavy G, et al. Endometrial ablation for intractable uterine bleeding: hysteroscopic resection. *Obstet Gynecol*. 1987;70(4):668-70.
15. Vancaille G. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. *Obstet Gynecol*. 1989;74(3):425-7.
16. Paskowitz RA. Rollerball ablation of the endometrium. *J Reprod Med*. 1995;40(5):333-6.
17. Vercellini P, Oldani S, Giorgi O, et al. Endometrial ablation with a vaporizing electrode. Clinical outcome of a pilot study II. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(6):688-93.
18. Franciscis P, Grauso F, Cobellis L, et al. Outcomes of monopolar versus bipolar endometrial ablation on uterine bleeding and psychophysical wellbeing. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):328-35.
19. Argall E, Jovanovic A, Figueroa R, et al. Effects of endometrial ablation on treatment planning in women with endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):281-5.
20. Lethaby A, Penninx J, Hickey M, et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;30(8):CD00150.
21. Talukdar S, Eisenstein D, Sangha R. Symptomatic central hematometra and postablation tubal sterilization syndrome (PATSS) after second generation endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6):189-92.
22. Woods S, Taylor B. Global ablation techniques. Review. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):687-95.
23. Vitagliano A, Bertin M, Conte L, et al. Thermal balloon ablation versus transcervical endometrial resection: evaluation of postoperative pelvic pain in women treated for dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(4):405-8.
24. Бреусенко В.Г., Мишиева О.И., Голова Ю.А., и др. Место баллонной термоабляции эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(6):19-24 [Breusenko VG, Mishieva OI, Golova JA, et al. Balloon thermoablation in patient with hyperplastic processes in endometrium treatment. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013;62(6):19-24 (in Russian)].
25. Heavy menstrual bleeding. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Guideline. 2011.
26. Bofill RM, Lethaby A, Grigore M, et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD001501.
27. Серебренникова К.Г., Алехин А.И., Твердикова М.А., и др. Эффективность фотодинамической терапии при лечении гиперпластических процессов в эндометрии у пациенток старшего возраста. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(4):68-74 [Serebrennikova KG, Alekhiin AI, Tverdikova MA, et al. Efficiency of photodynamic therapy in the treatment of endometrial hyperplastic processes in older patients. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(4):68-74 (in Russian)].
28. Litta P, Saccardi C, Tommasi L, et al. Risk of recurrent menorrhagia after hydrothermoablation: role of GnRH analogues neoadjuvant treatment in long-term successful rate. *Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(4):426-31.

29. Iglesias DA, Madani Sims S, Davis JD. The effectiveness of endometrial ablation with the Hydro ThermAblator (HTA) for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):622.
30. Thurkow A, Van Baal M, Van Eijndhoven H. Final results of a multicenter trial of safety and effectiveness of endometrial ablation with the AEGEA vapor system for the treatment of Menorrhagia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):46-9.
31. Garza-Leal J, Castillo L, Harris M. Endometrial ablation with the AEGEA vapor system in challenging uterine anatomies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):46-8.
32. Basinski CM, Harris M. Post-ablation cavity evaluation: a prospective, multicenter, observational study to assess hysteroscopic evaluation of the uterine cavity in subjects who have undergone water vapor endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *J Min Invasive Gynecol.* 2019;26(7):9-19.
33. Cahan WG, Brockunier Jr. Cryosurgery of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99(1):138-53.
34. Droegemueller W, Greer BE, Makowski EL. Preliminary observations of cryocoagulation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;107:958-61.
35. Martin L, Scheib SA, Goldberg J. Complications following extended freeze endometrial cryoablation in uteri with previous uterine incisions: a case report. *J Reprod Med.* 2015;60(11):540-2.
36. Alam MA, Steele G, Jones KE. The introduction of "Mini-Touch" microwave endometrial ablation in an outpatient setting in a UK District General Hospital. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):225-6.
37. Nargund A, Penketh R, Bruen E, et al. Microwave Endometrial Ablation: Prospective Case Review and Patient Satisfaction Survey. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):182-3.
38. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., и др. Безопасность и эффективность микроволновой абляции эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(3):39-42 [Popov AA, Manannikova TN, Alieva AS, et al. Safety and efficacy of microwave endometrial ablation. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(3):39-42 (in Russian)].
39. Бреусенко В.Г., Плахова Т.А., Шевченко Н.А., и др. Микроволновая абляция эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в пременопаузе. Методы определения ее эффективности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;5(17):41-6 [Breusenko VG, Plahova TA, Shevchenko NA, et al. Microwave endometrial ablation in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. Methods for determining its effectiveness. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;5(17):41-6 (in Russian)].
40. Fischer F, Klapdor R, Gruessner S, et al. Radiofrequency endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding among women at high surgical risk. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):123-8.
41. Inizi S. NovaSure radiofrequency endometrial ablation for the management of acute abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;9(1):23-8.
42. Bischoff-Everding C, Soeder R, Neukirch B. Economic and clinical benefits of endometrial radiofrequency ablation compared with other ablation techniques in women with menorrhagia: a retrospective analysis with German health claims data. *Int J Womens Health.* 2016;18(8):23-9.
43. Gallos ID, Alazzam M, Clark T. RCOG. Green-top Guideline: Management of Endometrial Hyperplasia. 2016.
44. Lukes A. Postablation risk factors for pain and subsequent hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):92-8.
45. Wortman M, Dawkins JC. Post-Ablation endometrial carcinoma (PAEC) following radiofrequency endometrial ablation: a case report and its implications for management of endometrial ablation failures. *Surg Technol Int.* 2016;121(2):161-6.
46. Morelli M, Rocca ML, Mocciano R, et al. Sonographic findings in postmenopausal women with a prior endometrial ablation: interpretation and management of women with endometrial thickening and bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(3):489-94.
47. Бабурин Д.В., Унанян А.Л. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;3(4):188-92 [Baburin DV, Unanyan AL. Management tactics for patients with atypical endometrial hyperplasia. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. F Snegireva.* 2016;3(4):188-92 (in Russian)].
48. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):480-91.
49. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA.* 2015;314(19):2062-8.
50. Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of 52Fe/59Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120(5):853-9.
51. Seid MH, Butcher AD, Chatwani A. Ferric carboxymaltose as treatment in women with iron-deficiency anemia. *Anemia.* 2017;2017:9642027.
52. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:1229-34.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023

# Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»?

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, Е.Д. Долгов<sup>1</sup>, Ю.Г. Абрамашвили<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Клиника «Estelife», Краснодар, Россия

## Аннотация

Эндометриоз по-прежнему остается одним из самых загадочных и актуальных гинекологических заболеваний. Распространенность эндометриоза неуклонно растет, несмотря на разработанные инновационные методы диагностики и лечения. Эндометриоз определяется как появление гетеротопического эндометрия за пределами полости матки и чаще всего затрагивает органы полости малого таза. Однако все чаще мировое медицинское сообщество актуализирует изучение экстраатазового эндометриоза как уникальной нозологической единицы, имеющей свои индивидуальные патогенетические паттерны, подходы к верификации и терапевтические концепции. В статье обобщены и систематизированы накопленные к настоящему времени научные данные о патогенезе, клинических фенотипах и терапии экстраатазового эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, экстраатазовый эндометриоз, эндометриоз передней брюшной стенки, паховый эндометриоз, эндометриоз пупка, патогенез

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»? Гинекология. 2023;25(1):85–90. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202109

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

# Extrapelvic endometriosis: the mystery of the "black square" or "quintessential classics"?

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Viktor E. Radzinsky<sup>1</sup>, Evgeny D. Dolgov<sup>1</sup>, Yuliya G. Abramashvili<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Clinic "Estelife", Krasnodar, Russia

## Abstract

Endometriosis is still one of the most mysterious and urgent gynecological diseases. The prevalence of endometriosis is steadily increasing, despite the development of innovative methods of diagnosis and treatment. Endometriosis is the presence of a heterotopic endometrium outside the uterine cavity and most often affects the pelvic organs. However, more and more often, the world medical community actualizes the study of extrapelvic endometriosis as a unique clinical entity with specific pathogenetic patterns, approaches to verification, and therapeutic concepts. The article summarizes and systematizes the current scientific data on pathogenesis, clinical phenotypes, and therapy of extrapelvic endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, extrapelvic endometriosis, anterior abdominal wall endometriosis, inguinal endometriosis, umbilical endometriosis, pathogenesis

**For citation:** Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Abramashvili YuG. Extrapelvic endometriosis: the mystery of the "black square" or "quintessential classics"? Gynecology. 2023;25(1):85–90. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202109

## Экстратазовый эндометриоз как гинекологический феномен

Современный нозологический континуум акушерства и гинекологии пестрит заболеваниями с весьма скрытными и таинственными этиопатогенетическими механизмами. Безусловно, данный факт создает клиницистам простор для открытий и размышлений. Неясность основ – вот главный двигатель современной медицины, основанной на доказанном. Открытие тайн патогенеза, различных молекулярных маркеров, усовершенствование существующих терапевтических алгоритмов – это те направления, которые с каждым

днем набирают все большие обороты актуальности. Однако революционные научные открытия – это приоритет будущего, а наши пациентки хотят получить качественную медицинскую помощь, соответствующую современным мировым стандартам, прямо сейчас. В этой связи современному клиницисту приходится маневрировать между обстоятельствами, успешно совмещая научно-исследовательскую работу и повседневную практическую деятельность. Создать правильный/индивидуальный баланс во всем – вот главная задача при осуществлении клинического менеджмента.

## Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

Абрамашвили Юлия Георгиевна – врач – акушер-гинеколог Клиники «Estelife». E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

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

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

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

Yuliya G. Abramashvili – Obstetrician-Gynecologist, Clinic "Estelife". E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

Одной из насущных тем современности является заболевание, актуальность которого трудно описать словами, ведь на сегодняшний день мировому научному сообществу удалось раскрыть лишь толику его патогенетического массива. Конечно же, речь идет об эндометриозе как о болезни загадок и предположений. До сих пор продолжаем борьбу с данным заболеванием, не зная ключевые точки приложения, что нередко приводит к выбору неверной терапевтической тактики и последующему рецидивированию эндометриоза. Однако сейчас завеса тайны приоткрыта. В этой связи необходимо отметить, что гинекологическое сообщество сделало существенный шаг навстречу эволюции, раскрыты реперные паттерны патогенеза эндометриоза, что наделяет нас неограниченным потенциалом в отношении разработки новых методов лечения. Традиционно «классический» эндометриоз принято делить на генитальный и экстрагенитальный. Но вместе с тем есть и другие героини эндометриозного контингента, которые остаются за кулисами нашего внимания, ведь практически во всех руководствах данные формы упоминаются лишь вскользь. Следует подчеркнуть, что экстрагеновый эндометриоз является действительно уникальной нозологической единицей.

Важно отметить, что эндометриоз – это воспалительное и гормонозависимое заболевание, которое проявляется появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости матки [1]. Вместе с тем экстрагеновая форма эндометриоза сопровождается появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости малого таза. Безусловно, данная форма подразумевает появление фрагментов эндометрия любой локализации, однако наиболее актуальными анатомическими мишенями расположения ввиду своей «доли» в общей структуре эндометриоза являются передняя брюшная стенка – ПБС (в том числе эндометриоз послеоперационных рубцов и пупка), паховый канал и промежность. Вместе с тем статистика выявления экстрагенового эндометриоза крайне размыта, однако отмечается, что эндометриоз ПБС выявляется у 0,04–5,5% пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом [2]. Остальные же формы, включая эндометриоз молочной железы, торакальный эндометриоз, церебральный и другие, встречаются казуистически редко [3–5]. В настоящей статье обобщены и систематизированы накопленные научные данные по эндометриозу экстрагеновой локализации.

### **Патогенез экстрагенового эндометриоза: «нестандартная классика»**

Число предложенных теорий возникновения эндометриоза способно потрясти и самого избалованного взыскателя. Вместе с тем одной из самых логичных и одновременно простых является теория ретроградной менструации (Sampson, 1940), которая наблюдается у большинства женщин репродуктивного возраста [6, 7]. Безусловно, механизм рефлюкса эндометриальных фрагментов через маточные трубы с высокой долей вероятности объясняет появление эндометриозных очагов перитонеальной локализации, но, к сожалению, это не может касаться патогенеза экстрагенового эндометриоза? Теория Сэмпсона в данном конкретном вопросе является несостоятельной, однако в отношении появления эндометриозных очагов паховой локализации она способна объяснить механизм попадания фрагментов эндометрия ретроградно во внутреннее паховое кольцо. Однако и в отношении ингвинального эндометриоза данная теория не полностью самостоятельна, ведь такая форма подразумевает и возникновение очагов эндометриоза в подкожной жировой клетчатке паховой области, анатомическое расположение ко-

торой полностью ограничивает попадание туда фрагментов эндометрия. Таким образом, теория ретроградной менструации, принятая в качестве основополагающей в отношении перитонеального эндометриоза, не способна объяснить механизм его появления за пределами полости малого таза, за исключением ингвинальной локализации, а именно в области пахового канала, вследствие наличия анатомического сообщения по ходу круглой связки матки с перитонеальной средой. Важно отметить, что миграция перитонеальной жидкости с фрагментами эндометрия в брюшной полости происходит по часовой стрелке, и в левом фланке ее движению препятствует сигмовидная кишка и не позволяет попасть эктопическому эндометрию в левое внутреннее паховое кольцо, что объясняет возникновение ингвинального эндометриоза в основном с правой стороны [2].

Вместе с тем нельзя не отметить теорию того же ученого, предложенную еще за 13 лет до описанной и не нашедшую отклика в высших научных кругах того времени. Так, еще в 1927 г. Джон Сэмпсон высказал предположения о том, что эндометриальные фрагменты могут попадать в венозные сосуды матки и распространяться по организму, а также одновременно показал, что лимфогенный путь распространения оказался «тупиком» для эндометриоза [8]. Между тем, следует отметить, что если для 1-й половины XX в. сам факт упоминания «метастатической» теории возникновения гиперпролиферативных заболеваний казался невообразимой казуистикой, то сейчас это лишь составная часть современной патогенетической концепции эндометриоза. И если тогда данная теория разбилась о камни непонимания, то сейчас она активно изучается. И в этой связи необходимо отметить результаты крайне актуального систематического обзора D. Dridi и соавт. (2022 г.), в котором авторы констатируют факт того, что эндометриоз umbilical локализации вполне может возникнуть вследствие метастатического переноса эндометриальных фрагментов. Кроме того, авторы отмечают, что в отношении данной локализации эндометриоза может быть актуальной «последняя» теория Сэмпсона, и фрагменты эндометрия могут адгезироваться в umbilical области, минуя кровоток. Так, вследствие трансгубарного менструального рефлюкса фрагменты эндометрия могут мигрировать в пупочный компартмент, переходить на кожную поверхность umbilicus и там же имплантироваться. Авторы поднимают весьма интересный вопрос возможности миграции опухолевых клеток, которым функционально идентичны клетки эндометриозных очагов (имеют высокий имплантационный и пролиферативный потенциал), из полости малого таза, что также может объяснить механизм возникновения гетеротопического эндометрия на поверхности кожи, что подтверждалось наличием эндометриальной инфильтрации по всей толще пупочного рубца с затрагиванием париетального листка брюшины [9]. Полученные данные демонстрируют состоятельность теории ретроградной менструации и метастатической теории в отношении эндометриоза пупочной локализации. Кроме того, ретроградная менструация как первопричина возникновения эндометриозных гетеротопий отмечается и при ингвинальном эндометриозе. Вместе с тем теория метастатического переноса эндометриальных фрагментов способна прояснить возникновение и крайне отдаленных очагов эндометриоза (молочная железа, головной мозг, легкие).

Также важно отметить, что наиболее частыми случаями экстрагенового эндометриоза являются поражения в области послеоперационных рубцов. И предполагается, что в данном случае возникает имплантация фрагментов эндометрия, находящихся в брюшной полости, в месте оперативного вмешательства, что обуславливает существенное

преобладание эндометриоза рубцовой локализации в общей структуре экстрагастрического эндометриоза [10]. К тому же, мы уверены, что в патогенезе рубцового эндометриоза важнейшую роль играет воспалительная среда в месте оперативного вмешательства, что облегчает процессы адгезии и инвазии эндометриальных фрагментов за счет наличия уже исходного локального иммунного дисбаланса. Однако весьма интересным остается вопрос, касающийся механизмов появления очагов эндометриоза, в том числе экстрагастрического, у пациенток с отсутствием менструаций (у детей грудного возраста и девочек до менархе) или матки вовсе (при аплазии матки). И в этой связи одоело патогенеза перетягивают на себя и другие теории, выстраивающиеся в стройную патогенетическую концепцию: эпигенетическая, генетическая, дисгормональная и иммуногенная. Однако важно отметить, что данные теории соответствуют лишь уровням патогенетической регуляции прогрессирования эндометриоидных гетеротопий.

Долгое время считали, что высшими центрами регуляции всех жизненных процессов и пусковыми центрами множества заболеваний являлись генетические детерминанты. Однако для доказательной медицины преград не существует. Выявлены и еще долгое время будут выявляться молекулярные механизмы регуляции экспрессии генов, отвечающих за важнейшие клеточные процессы. И данная тенденция не обошла стороной и эндометриоз. Выявлено множество эпигенетических механизмов, основными из которых оказались аномальная экспрессия некодирующих микро-РНК, нарушение конформации белков-гистонов и нарушение процессов метилирования ДНК у пациенток с эндометриозом. Однако так или иначе все перечисленные механизмы приводят к нарушениям стероидно-рецепторного профиля, процессов клеточного цикла и имплантационной несостоятельности эндометрия у данной когорты пациенток [11].

Вместе с тем выявлен ряд генов, способствующих реализации ключевых патогенетических звеньев эндометриоза. Так, одними из наиболее важных генов, подверженных дисрегуляции экспрессии и ассоциированных с эндометриозом, являются семейства генов-клаудинов (3, 5, 7 и 11-й подтипы), генов *HOXC* (6, 8) и *HOXB* (6, 7), ген *CHCHD2*, а также гены сигнальных путей *NF-1* и *RASA-1*. Нарушение экспрессии данных генов приводит к нарушению апоптотического потенциала клеток эндометриоидных очагов, нарушению иммунного гомеостаза и дисбалансу ростовых факторов, играющих одну из ведущих ролей в патогенезе эндометриоза [12–14].

Не менее важными являются нарушения рецепторных взаимодействий в эндометриоидном очаге, а именно аномальная экспрессия эстрогеновых рецепторов  $\beta$  и снижение экспрессии  $\alpha$ -подтипа эстрогеновых рецепторов, а также рецепторов к прогестерону [15, 16]. Все эти аспекты обуславливают отсутствие чувствительности к прогестерону клеток эндометриоидного очага как основной противодействующей их гиперпролиферативному потенциалу силы.

Вместе с тем одним из главных механизмов эндометриоза является локальная иммунная дисрегуляция. У пациенток с эндометриозом отмечается снижение цитотоксических свойств Т-лимфоцитов и NK-клеток, что способствует инвазии и прогрессированию эндометриоидных очагов [17, 18]. Кроме того, при эндометриозе наблюдается аномальная выработка воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , способствующих поддержанию аномальной воспалительной среды [19].

Заключительным патогенетическим паттерном эндометриоза является выраженное локальное усиление ангиогенеза в эндометриоидных очагах. Так, у женщин с эндомет-

риозом отмечается повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует активации васкуляризации очагов и опосредованному повышению их пролиферативного потенциала [19–21].

Исходя из всего сказанного, необходимо отметить, что начальные, или триггерные, паттерны патогенеза экстрагастрического эндометриоза отличаются от таковых у «классических» перитонеальных фенотипов заболевания. Теория ретроградной менструации не способна в полной мере объяснить механизм появления экстрагастрических эндометриоидных очагов, за исключением их ингинальной и умбиликальной локализации. В остальных же случаях предпочтительным механизмом является метастатический перенос эндометриальных фрагментов, способный объяснить и появление крайне отдаленных форм эндометриоза экстрагастрической локализации. Однако важно отметить, что есть и другие теории появления эндометриоидных очагов, которые подразумевают развитие эндометриоза из оставшихся эмбриональных зачатков или метаплазию эпителия. Данные теории также активно изучаются. Но вместе с тем в случае отсутствия у женщины менструальной функции необходимо обратить внимание на главенствующую роль комплекса эпигенетических и генетических механизмов появления эндометриоза *de novo*. При этом все дальнейшие адгезивно-имплантационные, иммунологические и стероидно-рецепторные параметры у экстрагастрического эндометриоза не отличаются от «классических» форм, что подразумевает наличие сходных терапевтических мишеней как у перитонеального, так и у экстрагастрического эндометриоза.

### **Верификация и лечение экстрагастрического эндометриоза: как не заблудиться в лабиринте предрассудков?**

Вопрос верификации экстрагастрического эндометриоза также претерпевает ряд контраверсий и имеет множество диагностических преград. Однако в любом конкретном клиническом кейсе основой верификации экстрагастрического эндометриоза является тщательный анализ клинико-анамнестических данных и различных объективизирующих методов обследования. Так, при эндометриозе ПБС отмечается характерная триада: наличие в анамнезе родоразрешения путем кесарева сечения и/или оперированной матки (операция по поводу миомы, аденомиоза), локальных циклических болей в брюшной стенке, связанных с менструацией, и пальпируемые узелки/инфильтраты около постоперационного рубца. Следует отметить, что любое указание на наличие операции в анамнезе или постоперационного рубца (после открытой аппендэктомии или после любых лапароскопических операций с проведением троакаров через брюшную стенку) имеет наибольшее значение для верификации экстрагастрического эндометриоза [22]. Аналогичная ситуация наблюдается и при эндометриозе промежности. В данном случае необходимо уточнить данные о предшествующей эпизиотомии или разрыве промежности в родах [10]. В ходе осмотра у таких пациенток можно выявить болезненность и инфильтрацию в области эпизиотомного рубца. Однако в случае расположения эндометриоидного инфильтрата в мышечном слое брюшной стенки классическая пальпация будет малоинформативна [23]. Кроме того, важно отметить, что нередко возникают ситуации, когда не удается четко визуализировать эндометриоидный очаг, поскольку часто гетеротопии расположены в толще (глубоко!) тканей, а не на поверхности. И в этой связи следующим этапом диагностической тактики является проведение трансабдоминальной (мягких тканей ПБС) или трансперинеальной сонографии.

Однако и здесь экстрагастрический эндометриоз создает преграды на пути клинического менеджмента. Так, ультра-

звуковое исследование (УЗИ) поможет клиницисту четко дифференцировать кистозные и солидные образования, однако в случае обнаружения солидного образования сонографическое исследование может быть малоинформативным для уточнения его характера в связи с не очень высокой диагностической информативностью данного метода в отношении экстратазового эндометриоза (65%), при этом специфичность УЗИ является достаточно высокой (95%) [22]. Общей сонографической характеристикой эндометриоидных очагов является четко очерченное и неоднородное образование различной экзогенности [10]. Но вместе с тем, как и при других формах эндометриоза, УЗИ является 1-й линией инструментальной диагностики ввиду своей простоты, экономической выгоды и одновременно высокой информативности.

В случае недостаточности полученных диагностических данных в ходе УЗИ рекомендуется магнитно-резонансная томография с целью подтверждения экстратазового эндометриоза ввиду высокой информативности данного метода исследования (чувствительность – 90–92%; специфичность – 91–98%). Данный метод позволяет получить Т2-взвешенные изображения, позволяющие уточнить структуру эндометриоидного очага [24]. Исходя из этого, магнитно-резонансная томография является одним из главных и уточняющих диагностических методов в отношении экстратазового эндометриоза.

Также необходимо отметить, что для уточнения гистологического диагноза и дифференцировки пальпируемого образования возможно использование метода тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗ-контролем. При исследовании биопсийного материала обнаруживаются скопления эндометриоподобных эпителиальных и стромальных клеток, а также макрофагов, содержащих гемосидерин [22].

Таким образом, необходимо отметить всю важность мультидисциплинарного подхода в клиническом менеджменте пациенток с экстратазовым эндометриозом. Эндометриоидные очаги могут обнаруживаться в совершенно разных и неодинаково удаленных от полости малого таза локализациях. В этой связи манифестация клинической симптоматики будет носить характер поражения того или иного органа. Циклические головные боли, кровохарканье, масталгия, болезненность в области инфильтрата и локальный отек ПБС, интенсивная боль в промежности – все это возможные проявления экстратазового эндометриоза. Исходя из этого, необходимо отметить, что клиницисты даже самых отдаленных от гинекологической практики специальностей должны быть осведомлены о такой важной нозологической единице. А уточнение цикличности клинической симптоматики позволит правильно выстроить диагностическую тактику и совместно с гинекологом принять решение о проведении того или иного метода лечения.

Вопрос выбора терапевтической тактики ведения пациенток с экстратазовым эндометриозом также остается контраверсионным. Так, существует два основных метода лечения эндометриоза: хирургический и медикаментозный. И важно отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям два данных метода лечения не должны противопоставляться друг другу, а все их плюсы и минусы должны быть тщательно взвешены у каждой конкретной пациентки [25]. Во многих случаях эндометриоз может лечиться медикаментозно, либо же в случае необходимости хирургического вмешательства должна проводиться постоперационная противорецидивная гормональная терапия для профилактики появления очагов *de novo*. Вместе с тем в рамках экстратазового эндометриоза предпочтительной будет хирургическая тактика, особенно при рубцовой форме болезни. Широкое иссечение эндометриоидных очагов с захватом на 1 см окружающих здоровых тканей позволит в дальнейшем существенно

снизить частоту рецидивов. Кроме того, для профилактики перинеального эндометриоза необходимо тщательно проводить ревизию раневой поверхности во время эпизиотомии [10]. В отношении эндометриоза ПБС хирургическая тактика также будет более предпочтительна, поскольку она также позволит повысить результативность лечения и снизить шанс возврата эндометриоза *de novo*. Следует отметить, что в ходе широкого иссечения эндометриоидного инфильтрата на ПБС (с захватом не менее 1 см здоровых тканей) необходимо удалять и подлежащую фасцию с целью снижения вероятности рецидивирования. При адекватном объеме хирургического вмешательства по поводу эндометриоза брюшной стенки удастся добиться снижения частоты рецидивов (всего 5%) [22]. В отношении же других локализаций эндометриоза, требующих консультации узких специалистов (торакальный хирург, нейрохирург, онколог), тактика также определяется индивидуально, в частности для определения адекватного объема хирургического вмешательства.

Медикаментозные методы лечения эндометриоза представлены гормональными препаратами, напрямую влияющими на патогенетический каскад заболевания: гестагены (диеногест), диеногест-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Диеногест (Зафрилл) обладает рядом прямых патогенетически оправданных терапевтических эффектов: антиангиогенным, антипролиферативным и противовоспалительным [26]. Кроме того, данный гестаген обладает высоким профилем безопасности в отличие от аГнРГ, длительное использование которых (более 6 мес) приводит к появлению негативных гипоестрогенных и других побочных эффектов [25]. И в этой связи важно отметить, что диеногест является крайне эффективным препаратом как для непосредственного лечения «классических» форм эндометриоза, так и для предотвращения их постоперационного рецидивирования, что доказано результатами клинических исследований отечественных коллег [27, 28]. Кроме того, пациенткам, страдающим эндометриозом экстратазовой локализации, нуждающимся в контрацепции, возможно назначение диеногест-содержащего КОК (Силует). Однако на данный момент отсутствует доказательная база использования данных групп препаратов у пациенток с экстратазовым эндометриозом с целью профилактики рецидивирования. Но вместе с тем нельзя не отметить, что имеется описанный случай медикаментозного лечения церебральной формы эндометриоза с помощью диеногеста, в результате которого у пациентки наступила полная ремиссия заболевания [29]. Таким образом, мы полагаем, что использование диеногеста (Зафрилл) в качестве постоперационной противорецидивной терапии у пациенток с верифицированным экстратазовым эндометриозом ПБС, эндометриозом пахового канала, промежности и других локализаций (за исключением торакального) может быть абсолютно оправданно ввиду его прямых патогенетических эффектов в отношении данного заболевания и благоприятного профиля безопасности.

Вместе с тем необходимо отметить особенности терапевтического менеджмента пациенток с верифицированным торакальным эндометриозом. Так, у данной когорты пациенток терапией 1-й линии является назначение аГнРГ. Однако длительное использование (более 6 мес) аГнРГ приводит к выраженной гипоестрогении и появлению ряда негативных побочных эффектов (приливы жара, потливость, снижение минеральной плотности костной ткани и др.), что требует назначения *add-back*-терапии после 3 мес использования данной группы препаратов [30]. Безусловно, все это ограничивает

возможность широкого использования аГнРГ, даже у пациенток с эндометриозом торакальной локализации. Несмотря на высокую эффективность использования аГнРГ в менеджменте торакального эндометриоза в качестве монотерапии, у более чем 1/2 пациенток отмечаются рецидивы [2]. Разумеется, данный факт демонстрирует несостоятельность данной группы препаратов в целях монотерапии торакального эндометриоза и требует их сочетания с диеногестом для долгосрочного менеджмента. При этом их использование в качестве постоперационной противорецидивной терапии позволит существенно снизить частоту рецидивов.

Важно отметить, что сейчас все чаще освещается тематика использования антагонистов ГнРГ в качестве актуальной замены классических агонистов. Данная группа препаратов вызывает быстрое и вместе с тем обратимое подавление уровня гонадотропных гормонов, без периода стимуляции гипофиза в течение 1–2 нед, характерного для аГнРГ. Кроме того, даже при длительном использовании (более 12 мес) антагонистов ГнРГ демонстрируют более высокий профиль безопасности и не вызывают выраженную гипострогению [2]. В этой связи данная группа препаратов в будущем может рассматриваться как предпочтительный алгоритм постоперационной противорецидивной терапии у пациенток с торакальным эндометриозом.

#### **Смотрим в будущее, но помним о настоящем...**

Исходя из всего сказанного, важно отметить, что экстратазовый эндометриоз является очень широким понятием, поскольку подразумевает появление эндометриозидных гетеротопий любой локализации за пределами малого таза. Кроме того, нельзя не упомянуть высокую актуальность мультидис-

циплинарного подхода к клиническому менеджменту пациенток с экстратазовым эндометриозом, ведь манифестация болезни будет подразумевать симптоматику, основанную на поражении органов различных систем. Также важно добавить, что одной из главных форм экстратазового эндометриоза является рубцовая, которая возникает либо в умбиликальной области, либо вследствие предшествующих хирургических вмешательств на ПБС или промежности. Все эти аспекты подразумевают чрезвычайную важность сбора клинико-анамнестических данных у пациенток данной когорты.

Таким образом, экстратазовый эндометриоз является истинно уникальной нозологией, имеющей свои отличительные особенности от «классических» фенотипов болезни, начиная с этиопатогенетических особенностей и заканчивая подходами к верификации и лечению. Важно упомянуть, что основой лечения экстратазового эндометриоза является хирургическое вмешательство, которое имеет высокую результативность. Вместе с тем использование постоперационной гормональной противорецидивной и патогенетически оправданной терапии на основе диеногеста (Зафрилл) или диеногест-содержащего КОК (Силует) у женщин, нуждающихся в контрацепции, оправданно ввиду высокой эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе.

Исходя из сказанного, важно отметить, что на данный момент отсутствует полноценная доказательная база консервативного лечения экстратазового эндометриоза, что создает неограниченный простор для проведения дальнейших клинических исследований. А вместе с тем мы не закрываем тему экстратазового эндометриоза, а ждем новых научных открытий, чтобы вновь встретиться с ним на поле контраверсий.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

1. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):473-85.
2. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: a review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):323-33.
3. Meggyesy M, Friese M, Gottschalk J, Kehler U. Case Report of Cerebellar Endometriosis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020;81(4):372-6.
4. Tong SS, Yin XY, Hu SS, et al. Case report of pulmonary endometriosis and review of the literature. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1766-70.
5. McArthur GJ, Lowndes S, Meagher PJ. Endometriosis following free DIEP breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(3):420-1.
6. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1750. DOI:10.3390/ijms21051750
7. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151-4.
8. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, et al. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):7-11.
9. Dridi D, Chiaffarino F, Parazzini F, et al. Umbilical endometriosis: a systematic literature review and pathogenic theory proposal. *J Clin Med.* 2022;11(4):995.
10. Bindra V, Reddy N, Reddy CA, et al. Recurrent perineal scar endometriosis: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2022:e00457.
11. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3804.
12. Li Q, Xi M, Shen F, et al. Identification of Candidate Gene Signatures and Regulatory Networks in Endometriosis and its Related Infertility by Integrated Analysis. *Reprod Sci.* 2022;29(2):411-26.
13. Yarahmadi G, Dehghanian M, Sandoghsaz RS, et al. Evaluation of NF1 and RASA1 gene expression in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2022;15:100152.
14. Ren Y, Wang X, Guo J, et al. CHCHD2 Regulates Mitochondrial Function and Apoptosis of Ectopic Endometrial Stromal Cells in the Pathogenesis of Endometriosis. *Reprod Sci.* 2022;29(8):2152-64.
15. Han SJ, Lee JE, Cho YJ, et al. Genomic Function of Estrogen Receptor  $\beta$  in Endometriosis. *Endocrinology.* 2019;160(11):2495-516.
16. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: An Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(8):535-48.
17. Fukui A, Mai C, Saeki S, et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13342.
18. Melioli G, Semino C, Semino A, et al. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1993;30(4):218-27. DOI:10.1111/j.1600-0897.1993.tb00623
19. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554.
20. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615.
21. Aydin GA, Ayvaci H, Koc N, et al. The Relationship between Decorin and VEGF in Endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(11):1285-90. DOI:10.29271/jcpsp.2021.11.1285
22. Grigore M, Socolov D, Pavaleanu I, et al. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med Ultrason.* 2017;19(4):430-7.
23. Cocco G, Delli Pizzi A, Scioscia M, et al. Ultrasound imaging of abdominal wall endometriosis: a pictorial review. *Diagnostics.* 2021;11(4):609.
24. Sachdeva G, Divyashree PS, Shailaja N. A non-classical presentation of scar endometriosis during pregnancy: Case report and review of literature. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):563.
25. Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». М., 2020 [Federal'nyie klinicheskie rekomendatsii "Endometrioz". Moscow, 2020 (in Russian)].
26. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., и др. Патогенез и патогенетическая терапия тазовой боли, обусловленной инфильтративным эндометриозом. *Трудный пациент.* 2021;19(2):35-41 [Orazov MB, Radzinsky VE, Mihaleva LM, et al. Pathogenesis and pathogenetic therapy of pelvic pain caused by infiltrating endometriosis. *Difficult Patient.* 2021;19(2):35-41 (in Russian)].
27. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(3):53 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2022;21(3):53 (in Russian)].
28. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология.* 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology.* 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
29. Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, et al. Complete remission of cerebral endometriosis with dienogest: a case report. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):837-9.
30. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;36:24-31 [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2015;36:24-31 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

10.02.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Лапароскопическая коррекция пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: современный взгляд на проблему

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, В.В. Таранов<sup>1</sup>, И.А. Лапина<sup>✉1</sup>, А.Г. Тян<sup>2</sup>, Т.Г. Чирвон<sup>1</sup>, Н.В. Глебов<sup>2</sup>,  
О.В. Кайкова<sup>2</sup>, А.А. Малахова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>АО ГК «МЕДСИ», Москва, Россия

## Аннотация

Пролапс тазовых органов относится к группе мультидисциплинарных патологических процессов, в патогенезе которых участвуют различные этиологические компоненты, приводящие к дестабилизации связочного и мышечно-фасциального аппарата. В большинстве случаев дисфункция тазового дна требует хирургического лечения, что позволяет не только устранить имеющиеся дефекты и нивелировать клиническую симптоматику, но и улучшить качество жизни пациентов. Выполнение корригирующих оперативных вмешательств по поводу генитального пролапса с помощью лапароскопического доступа ассоциировано с высокой эффективностью и низким риском развития неблагоприятных клинических исходов. Однако, несмотря на значительный прогресс и совершенствование вариантов хирургического лечения, актуальным вопросом остается выбор оптимального метода лечения с точки зрения персонализированного подхода. В данном литературном обзоре проанализированы классические и альтернативные методики лапароскопической коррекции пролапса тазовых органов.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, дисфункция тазового дна, персонализированный подход, лапароскопический доступ

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Лапина И.А., Тян А.Г., Чирвон Т.Г., Глебов Н.В., Кайкова О.В., Малахова А.А. Лапароскопическая коррекция пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: современный взгляд на проблему. Гинекология. 2023;25(1):91–94. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202069 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

## Laparoscopic correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a current view of the problem

Yulia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Vladislav V. Taranov<sup>1</sup>, Irina A. Lapina<sup>✉1</sup>, Anatoly G. Tyan<sup>2</sup>, Tatiana G. Chirvon<sup>1</sup>, Nikita V. Glebov<sup>2</sup>,  
Olesya V. Kaykova<sup>2</sup>, Anastasiya A. Malakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>GK "MEDSI", Moscow, Russia

## Abstract

Pelvic organ prolapse refers to a group of multidisciplinary disorders with various etiological components involved in its pathogenesis, destabilizing the ligamentous and musculofascial apparatus. In most cases, pelvic floor dysfunction requires surgical treatment, eliminating existing defects and clinical symptoms and improving patients' quality of life. Corrective surgery for genital prolapse by laparoscopic approach is highly effective and is associated with a low risk of adverse clinical outcomes. However, despite the significant progress and improvement of surgical treatment options, choosing the optimal treatment method based on a personalized approach remains an urgent issue. This literature review reviews traditional and alternative methods of laparoscopic correction of pelvic organ prolapse.

**Keywords:** pelvic organ prolapse, pelvic floor dysfunction, personalized approach, laparoscopic access

**For citation:** Dobrokhotova YuE, Taranov VV, Lapina IA, Tyan AG, Chirvon TG, Glebov NV, Kaykova OV, Malakhova AA. Laparoscopic correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a current view of the problem. Gynecology. 2023;25(1):91–94. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202069

## Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) продолжает оставаться актуальной и весьма распространенной патологией среди женщин различных возрастных групп. Согласно статистическим данным крупных многоцентровых исследований

частота встречаемости генитального пролапса варьирует от 3,8 до 49,4% [1]. Возрастные особенности повышают риск пролабирования тазовых органов, однако результаты популяционных исследований отмечают увеличение вероятности возникновения ПТО уже с 18 лет, а наибольшее количество

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Лапина Ирина Александровна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

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

**Таранов Владислав Витальевич** – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

✉**Irina A. Lapina** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

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

**Vladislav V. Taranov** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

выявляемых случаев приходится на возраст 40–45 лет [2, 3]. Таким образом, важно отметить существенную разницу в возрастной структуре генитального пролапса, что, несомненно, требует различных подходов в лечении.

ПТО относится к группе заболеваний, которые зачастую не требуют экстренной коррекции, однако существенно ухудшают качество жизни пациенток [4]. Частота стрессового недержания мочи при наличии генитального пролапса значительно выше, чем в общей популяции. Наиболее оптимальной тактикой ведения при наличии ПТО является соблюдение принципов пациент-ориентированного подхода с целью достижения максимально комплаентного взаимоотношения между врачом и пациентом [5]. Несмотря на значительный прогресс эндоскопической хирургии малого таза, вопрос поиска оптимального метода коррекции генитального пролапса до сих пор остается дискуссионным [6].

Основопологающим моментом в этиопатогенезе ПТО является нарушение нормальной анатомии органов малого таза. Согласно принципу интегральной теории, повреждение пубоуретральной связки, гипермобильность шейки мочевого пузыря и уретры способствуют формированию стрессового недержания мочи, недостаточность крестцово-маточных связок, ректовагинальной перегородки приводит к несостоятельности апикального компартмента [7]. В связи с этим в основе восстановления дефектов тазового дна лежит коррекция связочного и мышечно-фасциального аппарата.

### «Золотой стандарт» лапароскопической коррекции генитального пролапса

В 1957 г. Н. Arthure, D. Savage впервые опубликовали данные об использовании мыса крестца в качестве поддерживающей структуры влагалища за счет подшивания матки к мягким тканям в области промоториума, что способствовало формированию правильной оси влагалища [8]. Принцип фиксации культи влагалища или шейки матки к передней продольной связке мыса крестца продолжает оставаться методом выбора в случаях ПТО при выполнении оперативных вмешательств с помощью лапароскопического доступа [9].

Эффективность применения лапароскопической сакроагинопексии неоспорима и, по данным различных авторов, достигает 98% в периоде наблюдения от 3 до 5 лет [10, 11]. Данный вариант хирургического лечения также ассоциирован с положительными анатомическими и функциональными исходами в случаях мультикомпаратментного поражения структур тазового дна у пациенток с апикальным пролапсом, опущением передней и задней стенок влагалища [12].

Выполнение лапароскопической сакроагинопексии сопряжено с высоким риском повреждения сосудистых и

нервных сплетений, расположенных в области мыса крестца. По данным S. Cosma и соавт. (2013 г.), повреждение гипогастриального нерва ассоциировано с формированием констипации и при проведении сакрокольпопексии встречается в 17–37% случаев [13].

Повреждение сосудистых структур, в частности срединной крестцовой артерии, при выполнении диссекции в области промоториума характеризуется значительным кровотечением, что может приводить к неблагоприятным исходам, а травматизация нервных сплетений по ходу передней продольной связки способствует развитию сексуальных расстройств [14]. Ретроспективный анализ неблагоприятных исходов показал, что, согласно классификации Clavien–Dindo при проведении лапароскопической сакрокольпопексии наблюдается до 26% осложнений 3-й степени, что требует хирургической коррекции [15].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность применения лапароскопической сакроагинопексии у пациенток с ПТО, выполнение диссекции в области мыса крестца сопряжено с высоким риском осложнений. Также актуальным вопросом является целесообразность выполнения данной корригирующей методики у пациенток с одно- или двухкомпаратментным поражением тазового дна.

### Альтернативные методы коррекции ПТО

Лапароскопическая латеральная кольпопексия характеризуется субперитонеальным проведением сетчатого имплантата, что не требует диссекции в области мыса крестца, вследствие чего снижается риск повреждения крупных анатомических структур [16]. За счет оптимальной фиксации культи влагалища или шейки матки происходит восстановление не только апикального компартмента тазового дна, но и устраняется дефект передней стенки влагалища, нивелируя симптомы цистотеле и часто стрессового недержания мочи [17].

Суть метода заключается в проведении сетчатого имплантата параллельно брюшной стенке с последующей фиксацией к шейке матки и/или культе влагалища. Фиксация переднего отдела имплантата производится с помощью узловых рассасывающихся и нескольких нерассасывающихся швов к передней стенке влагалища и/или шейке матки. Важным моментом латеральной кольпопексии является проведение латеральных сегментов имплантата, что требует выполнения разрезов на коже с обеих сторон, расположенных на 4 см кзади от передней верхней подвздошной ости и на 2 см выше подвздошного гребня.

В дальнейшем атравматичный зажим последовательно с обеих сторон продвигается под углом 45° по отношению к круглым связкам матки до уровня ранее выполненной диссекции пузырно-влагалищного пространства, произво-

**Тян Анатолий Геннадьевич** – канд. мед. наук, гл. акушер-гинеколог, рук. Центра женского здоровья Клинико-диагностического центра на Красной Пресне АО ГК «МЕДСИ». E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

**Чирвон Татьяна Геннадьевна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

**Глебов Никита Валерьевич** – врач гинекологического отделения Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ». E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

**Кайкова Олеся Владимировна** – зав. гинекологическим отделением Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ». E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

**Малахова Анастасия Александровна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

**Anatoly G. Tyan** – Cand. Sci. (Med.), GK "MEDSI". E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

**Tatiana G. Chirvon** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

**Nikita V. Glebov** – Doctor, GK "MEDSI". E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

**Olesya V. Kaykova** – Department Head, GK "MEDSI". E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

**Anastasiya A. Malakhova** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

дится фиксация латеральных отделов импланта, которые выводятся по раннее сформированному экстраперитонеальному каналу с фиксацией на уровне апоневроза. Использование Т-образных синтетических конструкций обеспечивает устранение передне-апикального дефекта в структуре пролапса гениталий. Использование комбинированного доступа с применением влагалищной или лапароскопической кольпоррафии, укрепление крестцово-маточного комплекса позволяют корригировать ректоцеле.

В исследовании N. Veit-Rubin, J. Dubuisson и соавт. (2017 г.) среди 417 пациенток, которым провели латеральную кольпопексию, в течение 1 года наблюдения анатомическая эффективность коррекции передней стенки влагалища составила 91,6%, апикального компартмента – 93,6%, задней стенки влагалища – 85,3% [18].

Вопрос применения сетчатых имплантатов в ходе реконструктивных вмешательств по поводу ПТО продолжает вызывать волну дискуссий. В связи с этим в современной хирургии тазового дна появляется все большее количество исследований, посвященных применению mesh-less хирургических вмешательств. Выполнение операций с минимальными по площади сетчатыми конструкциями или без использования сетчатого материала ассоциировано с низким риском возникновения эрозий влагалища или экстрезий имплантата, что особенно предпочтительно у пациенток с сахарным диабетом или иммунодефицитными состояниями [19].

Выполнение лапароскопической mesh-less цервикосакропексии заключается в фиксации шейки матки к передней продольной связке крестца за счет нерассасывающейся нити, а также пликации правой крестцово-маточной связки, что обеспечивает оптимальную апикальную поддержку и не требует применения сетчатого имплантата [20].

Выполнение кольпосакропексии лапароскопическим доступом с помощью синтетической ленты в исследованиях K. Ozerkan и соавт. (2019 г.) характеризуется фиксацией культуры влагалища к передней продольной связке крестца. Данный метод обеспечивает достаточную анатомическую эффективность лечения (75–90%), что способствует оптимальному восстановлению апикального компартмента [21]. Однако в ходе применения данного метода не происходит адекватной диссекции везиковагинального и ректовагинального пространств, что может послужить причиной формирования рецидивных форм несостоятельности мышц тазового дна, особенно при исходном мультикомпаратментном поражении.

Также актуальной проблемой современной реконструктивной хирургии малого таза является вопрос проведения гистерэктомии или органосохраняющих оперативных вмешательств при наличии ПТО. В исследованиях N. Veit-Rubin, J. Dubuisson (2015 г.), E. Illiano, K. Giannitsas (2020 г.) отмечается отсутствие значительной разницы в показателях эффективности и безопасности применения как органосохраняющих методов коррекции ПТО, так и при проведении гистерэктомии [22, 23].

Существуют различные модификации лапароскопической органосохраняющей коррекции ПТО с использованием сетчатых имплантатов (сакрогистеропексия, модификация Пилзнера, латеральная гистеропексия), общим преимуществом которых, по сравнению с методиками, сопровождающимися гистерэктомией, является снижение длительности операционного пособия и степени кровопотери, что, безусловно, ассоциировано с положительными послеоперационными клиническими исходами [24, 25].

Для многих женщин вопрос удаления матки становится весьма трудным решением в психологическом плане, особенно среди сексуально активных и желающих сохранить

фертильность пациенток. Учитывая удовлетворительные функциональные и анатомические исходы обоих вариантов лечения, окончательный выбор оперативного вмешательства должен определяться в ходе аргументированной беседы врача и пациента с учетом наличия патологических процессов в матке, клинической симптоматики и желания пациенток [26].

При выборе хирургической тактики важными факторами являются ожирение и сопутствующий ему метаболический синдром, нередко осложняющие не только течение операционного и анестезиологического пособия, но и послеоперационные исходы, особенно в случаях использования синтетических имплантов. Известно, что нарушение жирового и углеводного обмена ассоциировано с нарушением микроциркуляторного русла, что может способствовать также повышению риска развития mesh-осложнений [27]. В связи с этим коррекция образа жизни, сбалансированные диетические программы, регулярные физические нагрузки, прием эндотелиотропных препаратов могут использоваться в совокупности с хирургической коррекцией для более полноценного и эффективного лечения ПТО.

Таким образом, альтернативные методы комплексного хирургического лечения генитального пролапса с использованием лапароскопического доступа показывают высокую эффективность и низкий риск развития неблагоприятных клинических исходов, однако в литературе наблюдается недостаток данных сравнительного анализа с использованием крупных рандомизированных исследований, а также отсутствуют оптимальные критерии выбора оптимального метода лечения.

## Заключение

Применение лапароскопической сакровагинопексии у пациенток с генитальным пролапсом ассоциировано со значительным улучшением как анатомических, так и функциональных исходов лечения, что способствует улучшению качества жизни пациенток. Однако высокий риск осложнений, связанных как с выполнением диссекции в области промонториума, так и с использованием сетчатых конструкций, требует поиска и внедрения в клиническую практику альтернативных методов коррекции ПТО. В последнее время все большее предпочтение отдается mesh-less вариантам хирургической коррекции генитального пролапса, что имеет свои преимущества, учитывая отсутствие риска развития mesh-ассоциированных осложнений. Выполнение лапароскопической латеральной кольпопексии позволяет не только минимизировать возможные осложнения, связанные с диссекцией в области промонториума, особенно у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, но и снизить продолжительность хирургического пособия, что, безусловно, положительно отражается на результатах проводимого лечения. Использование органосохраняющих методов коррекции ПТО с помощью лапароскопического доступа позволяет как устранить имеющиеся дефекты тазового дна, так и сохранить фертильность, что особенно актуально среди женщин, не реализовавших репродуктивную функцию.

Вопрос о проведении хирургического лечения ПТО не является ургентным и не требует экстренного корригирующего воздействия. В связи с этим необходимость оперативного лечения должна обсуждаться в рамках взаимоотношений врач–пациент с точки зрения влияния не только на анатомические параметры проводимого лечения, но и на качество жизни каждой пациентки. Применение пациент-ориентированного комплексного подхода и сравнительный анализ различных методов лапароскопической коррекции ПТО позволят улучшить и разработать современные алгоритмы ведения пациенток с дисфункцией тазового дна.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

- Mbaye M, Autumn Edenfield L, Woll A, Swift SE. Factors affecting patient choice for continued observation versus intervention for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;32(2):273-8. DOI:10.1007/s00192-020-04466-3
- Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V. Lifetime Risk of Stress Urinary Incontinence or Pelvic Organ Prolapse Surgery. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1201-6.
- 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.
- Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN, et al. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):11-26.e3.
- Bhattacharyya O, Blumenthal D, Stoddard R, et al. Redesigning care: adapting new improvement methods to achieve personcentred care. *BMJ Qual Saf.* 2019;28(3):242-8.
- Veit-Rubin N, Dubuisson J, Constantin F, et al. Uterus preservation is superior to hysterectomy when performing laparoscopic lateral suspension with mesh. *Int Urogynecol J.* 2019;30(4):557-64. DOI:10.1007/s00192-018-3678-3
- Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Петлевые операции в лечении недержания мочи в РФ. *Урология. Бионика Медиа.* 2017;4:97-101 [Gvozdev MYu, Pushkar' DYu. Petlevyie operatsii v lechenii nederzhanii mochi v RF. *Urologiia. Bionika Media.* 2017;4:97-101 (in Russian)].
- Arthure HG, Savage D. Uterine prolapse and prolapse of the vaginal vault treated by sacral hysteropexy. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957;64(3):355-60.
- Gluck O, Blaganje M, Veit-Rubin N, Phillips C. Laparoscopic Sacrocolpopexy: A Comprehensive Literature Review On Current Practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:94-101. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.12.029
- Moroni RM, Juliato C, Cosson M, Giraudet G. Does sacrocolpopexy present heterogeneity in its surgical technique? A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(8):2335-45.
- Coolen A, van Oudheusden A. Laparoscopic sacrocolpopexy compared with open abdominal sacrocolpopexy for vault prolapsed repair: a randomised controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2017;28(10):1469-79.
- Dubuisson JB, Dubuisson J, Puigventos J. Laparoscopic Anatomy of the Pelvic Floor. Springer, 2020. DOI:10.1007/978-3-030-35498-5
- Cosma S, Menato G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic sacropexy and obstructed defecation syndrome: an anatomoclinical study. *Int Urogynecol J.* 2013;24(10):1623-30.
- Giraudet G, Protat A, Cosson M. The anatomy of the sacral promontory: How to avoid complications of the sacrocolpopexy procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):457.
- Cosma S, Petruzzelli P. Simplified laparoscopic sacropexy avoiding deep vaginal dissection. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(2):239-45. DOI:10.1002/ijgo.12632
- Dubuisson J, Veit-Rubin N. Laparoscopic lateral suspension: benefits of a cross-shaped mesh to treat difficult vaginal vault prolapse. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(5):672.
- Barber MD, Maher C. Apical prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013;24:1815-30.
- Veit-Rubin N, Dubuisson JB, Gayet-Ageron A, et al. Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients. *Int Urogynecol J.* 2017;28(11):1685-93.
- Orhan A, Ozerkan, K, Kasapoglu I. A meshless practical laparoscopic sacrohysteropexy modification and long-term outcomes, *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(7):1573-80. DOI:10.1016/j.jmig.2020.02.011
- Seracchioli R, Raimondo D, Arena A, Gava G. Laparoscopic Mesh-Less Cervicosacropepy for Uterovaginal Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018;24(6):399-403. DOI:10.1097/spv.0000000000000464
- Ozerkan K, Orhan A, Kasapoglu I, Ata B. Laparoscopic sacral colpopexy with polyester fiber suture: Ozerkan modification. *Int Urogynecol J.* 2020;31(8):1601-7. DOI:10.1007/s00192-019-04042-4
- Veit-Rubin N, Dubuisson JB, Lange S. Uterus-preserving laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: a patient-centred outcome report and video of a continuous series of 245 patients. *Int Urogynecol J.* 2015;27(3):491-3. DOI:10.1007/s00192-015-2859-6
- Illiano E, Giannitsas K, Costantini E. Comparison between laparoscopic sacrocolpopexy with hysterectomy and hysteropexy in advanced urogenital prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(10):2069-74. DOI:10.1007/s00192-020-04260-1
- Kalis V, Rusavy Z, Ismail KM. Laparoscopic sacrohysteropexy: the Pilsner modification. *Int Urogynecol J.* 2020;31(6):1277-80. DOI:10.1007/s00192-019-04150-1
- Labanca L, Centini G, Lazzeri L, Afors K. Sacrohysteropexy: a way to spare the uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(6):1254-5. DOI:10.1016/j.jmig.2019.12.006
- Meriwether KV, Antosh DD, Olivera CK. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):129-46.e2. DOI:10.1016/j.ajog.2018.01.018
- Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., и др. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. *Гинекология.* 2021;23(3):260-6 [Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, et al. Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome. *Gynecology.* 2021;23(3):260-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Сексуальная дисфункция – междисциплинарная проблема классической гинекологии

Н.М. Подзолкова<sup>1,2</sup>, Л.В. Сумятина<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Сексуальная дисфункция у женщин – сложная междисциплинарная медицинская проблема, которая остается за пределами внимания врача – акушера-гинеколога и отрицательно влияет на качество жизни и благополучие женщины. В статье представлены данные, раскрывающие новые возможности растительных препаратов на основе прутняка обыкновенного плодов экстракта (*Vitex agnus-castus*, витекс) у женщин с сексуальной дисфункцией.

**Ключевые слова:** женская сексуальная дисфункция, эстрогены, тестостерон, пролактин, андрогены, серотонин, *Vitex agnus-castus*, прутняк

**Для цитирования:** Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В. Сексуальная дисфункция – междисциплинарная проблема классической гинекологии. Гинекология. 2023;25(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202137

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

## Sexual dysfunction: an interdisciplinary problem of classical gynecology

Natalia M. Podzolkova<sup>1,2</sup>, Liliana V. Sumyatina<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Botkin Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Sexual dysfunction in women is a complex interdisciplinary medical problem that remains beyond the attention of an obstetrician-gynecologist and negatively affects a woman's quality of life and well-being. The article presents data on prospects for using herbal agents based on the chasteberry fruit extract (*Vitex agnus-castus*, chaste tree) in women with sexual dysfunction.

**Keywords:** female sexual dysfunction, estrogens, testosterone, prolactin, androgens, serotonin, *Vitex agnus-castus*, chasteberry

**For citation:** Podzolkova NM, Sumyatina LV. Sexual dysfunction: an interdisciplinary problem of classical gynecology. Gynecology. 2023;25(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202137

**Ж**енская сексуальная дисфункция относится к ряду сложных междисциплинарных медицинских проблем [1]. Игнорирование этого факта оказывает негативное влияние на качество жизни, психическое здоровье и эмоциональное благополучие женщины, особенности партнерских отношений в семье [2]. К сожалению, в реальной гинекологической практике жалобы женщин на нарушения в интимной сфере остаются за пределами внимания врача – акушера-гинеколога, а сами пациентки далеко не всегда решаются самостоятельно затронуть эту деликатную тему. Между тем аноргазмия, снижение либидо, диспареуния могут быть как первичным состоянием, так и следствием гинекологических, психических, эндокринных, соматических заболеваний, которые диагностируются в разные возрастные периоды жизни женщины [3–5].

По данным исследования National Health and Social Life Survey (США), в течение 1 года те или иные нарушения сексуальной функции испытывают 43% женщин (в то время как у мужчин этот показатель составляет 31%). Анонимное ан-

кетирование показало, что среди женщин 18–59 лет 27–32% отмечают отсутствие интереса к сексу, 22–28% (каждая 4-я пациентка) – аноргазмия, 17–22% секс не приносит удовольствия, 8–21% испытывают боль, а 18–27% отмечают недостаточное увлажнение влагалища во время полового акта. Нарушение сексуальной функции возможно в любом возрасте, но более характерно для пери- и постменопаузы [6]. Согласно Международному исследованию здоровья и сексуальности женщин (WISHeS) каждая 3-я женщина в постменопаузе отмечает снижение полового влечения. Однако, несмотря на высокую распространенность сексуальной дисфункции, более 20% (вне зависимости от возраста) вообще не задумываются о целесообразности консультации специалиста по поводу проблем в сексуальной сфере [7].

Несмотря на то что физиология женской сексуальной реакции изучена не до конца, не вызывает сомнения, что важнейшее значение в ее реализации принадлежит центральной нервной системе. Запахи, фантазии, мысленные образы и другие факторы стимулируют возникновение по-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sumyatin@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6443-8891

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-8991-1369

<sup>✉</sup>Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sumyatin@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6443-8891

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Hospital. ORCID: 0000-0001-8991-1369

лового влечения, а нейрохимические изменения в нейронах головного мозга запускают процесс возбуждения. Главным центром, непосредственно контролирующим сексуальную функцию и настроение, является гипоталамус. Физиологические изменения, связанные с возбуждением, возникают в его преоптической области и медиальных отделах, а также в структурах лимбико-ретикулярной системы. При этом ключевую роль играют половые гормоны и нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин) [7].

Рецепторы половых стероидных гормонов – эстрогенов, андрогенов и прогестерона – расположены в гипоталамусе с одинаковой плотностью. Эстрогены увеличивают приток крови к головному мозгу, обладают положительным действием на рост нейронов и передачу положительных импульсов, а также повышают вибрационную чувствительность половых органов. Для обеспечения нормальной сексуальной реакции необходимо хорошее кровоснабжение половых органов. Высокий уровень эстрогенов, характерный для репродуктивного периода, приводит к увеличению влагалищного кровотока, пролиферации эпителия влагалища и лучшему увлажнению его стенок при возбуждении. Механизм, посредством которого эстрогены воздействуют на периферический кровоток, связан с высвобождением эндотелиальными клетками вазоактивной субстанции – оксида азота, который в свою очередь запускает вазодилатацию. Помимо этого, оксид азота стимулирует расслабление гладкой мускулатуры влагалища и клитора, что необходимо для наполнения кровью и эрекции этих тканей [1].

В постменопаузе истощение запаса фолликулов приводит к снижению количества эстрадиола, при этом основным циркулирующим в крови эстрогеном становится эстрон. Снижение синтеза эстрогенов яичниками ассоциировано с уменьшением кровоснабжения половых органов, атрофией влагалища и повышением pH его среды, а также со снижением чувствительности половых органов, замедлением передачи нервных импульсов. Известно, что ухудшение кровоснабжения половых органов и сухость влагалища, в том числе обусловленные дефицитом эстрогенов, – одни из основных причин диспареунии [8].

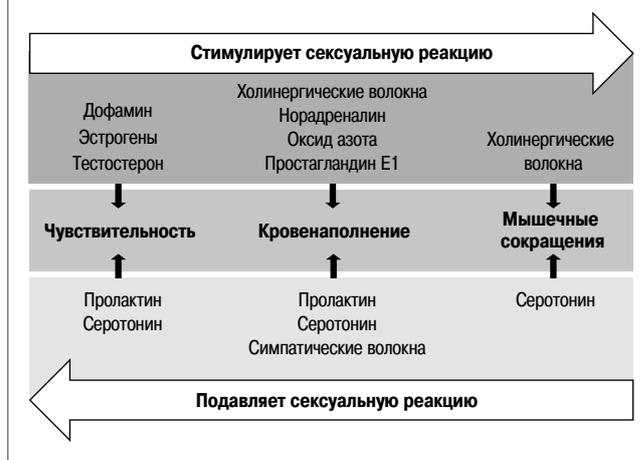
Тестостерон – основной предшественник в биосинтезе эстрадиола в головном мозге, где его концентрация в 7–10 раз выше, чем эстрадиола. Тестостерон оказывает прямое влияние на либидо, настроение и общее самочувствие, повышает сексуальную мотивацию. Помимо этого, тестостерон улучшает кровоснабжение половых органов, осуществляя свое действие как напрямую, так и косвенным образом, увеличивая, в частности, биодоступность эстрогенов.

Роль прогестерона в формировании сексуальной реакции у женщин остается малоизученной. Предположительно, прогестерон по феномену понижающей регуляции может снижать влагалищный кровоток [7]. Лечение гестагенами, по-видимому, мало влияет на сексуальную функцию, однако данные некоторых исследований свидетельствуют о снижении полового влечения на фоне приема оральных контрацептивов или использования гестагенных имплантов.

Помимо половых стероидных гормонов непосредственное участие в реализации сексуальной функции женщин принимают пролактин, эндорфины, дофамин и серотонин, которые, в частности, влияют на процессы формирования возбуждения и оргазма. Например, избыточная секреция пролактина негативно сказывается на сексуальном реагировании женщин, по-видимому, вследствие подавления секреции эстрогенов и андрогенов яичниками. Относительно роли серотонина в регуляции сексуальной функции существуют противоречивые данные. Полагают, что этот ней-

**Рис. 1. Центральная и периферическая нейробиологическая регуляция сексуальной реакции.**

**Fig. 1. Central and peripheral neurobiological regulation of sexual activity reactions.**



ропептид в целом негативно влияет на половую функцию женщины. Показано, что в действительности эффект серотонина зависит от вида серотониновых рецепторов. Так, активация 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов нарушает, а 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов стимулирует сексуальную функцию женщины [9].

Сексуальная реакция у женщин появляется благодаря сложному взаимодействию гормональных факторов и нейромедиаторов, которое приводит к формированию и передаче нервных импульсов по волокнам симпатической и парасимпатической нервной системы на периферию. Гормоны обеспечивают долговременные эффекты, в то время как быстрые физиологические изменения обусловлены колебанием содержания нейротрансмиттеров. Эти нейрохимические медиаторы через множественные нейрональные пути формируют сексуальную мотивацию и половую реакцию на периферии (рис. 1) [1, 7].

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра Всемирной организации здравоохранения (The International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th rev.) к сексуальной дисфункции (F52) относятся следующие нарушения:

- F52.0 Отсутствие или потеря сексуального влечения
- F52.1 Отвращение к половым сношениям
- F52.2 Недостаточность генитальной реакции
- F52.3 Оргазмическая дисфункция
- F52.5 Вагинизм неорганического происхождения
- F52.6 Диспареуния неорганического происхождения
- F52.7 Повышенное половое влечение
- F52.8 Другая сексуальная дисфункция, не обусловленная органическим нарушением или болезнью
- F52.9 Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическим нарушением или болезнью, неуточненная.

Попытка систематизации описанных нарушений принята Американским обществом урологических заболеваний [1, 10]. В 1998 г. выделены и конкретизированы клинически наиболее значимые причины сексуальной дисфункции у женщин (табл. 1).

Диагностика сексуальной дисфункции строится на основании жалоб пациентки, анамнестических данных, а также результатов гинекологического, гормонального и инструментальных методов исследования [11]. Необходимо подчеркнуть, что для постановки диагноза сексуальной

**Таблица 1. Клинические формы и основные причины сексуальной дисфункции у женщин**  
**Table 1. Clinical forms and main causes of sexual dysfunction in women**

Характер сексуальных нарушений	Основные причины
<i>Расстройство полового влечения*</i>	
Снижение полового влечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несовпадение сексуальной конституции партнеров</li> <li>• Соматические, эндокринные и психические заболевания</li> <li>• Прием лекарственных препаратов, алкоголя, наркотиков</li> <li>• Синдром хронической усталости</li> <li>• Психоэмоциональное и физическое перенапряжение</li> <li>• Старение</li> </ul>
Отвращение к сексу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изнашивание</li> <li>• Межличностные конфликты половых партнеров</li> <li>• Психическая травма</li> </ul>
Избыточное половое влечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперандрогенные состояния, в том числе опухоли яичников, надпочечников</li> <li>• Нейроинфекция (энцефалит)</li> <li>• Травмы, сосудистые поражения и опухоли головного мозга</li> <li>• Шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз</li> </ul>
<i>Расстройство возбуждения</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заболевания и травмы периферических сосудов (атеросклероз, травма артерий клиторально-вагинальной области)</li> <li>• Соматические, эндокринные и неврологические заболевания (табл. 2)</li> <li>• Нарушение межличностных взаимоотношений половых партнеров</li> <li>• Старение</li> </ul>
<i>Расстройство оргазма</i>	
Первичное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Психогенное (самонаблюдение и самоконтроль во время фазы возбуждения)</li> </ul>
Вторичное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несовпадение сексуальной конституции партнеров</li> <li>• Прием лекарственных препаратов</li> <li>• Травматическое повреждение нервов при операциях на промежности органах малого таза</li> <li>• Старение</li> <li>• Травмы спинного мозга</li> </ul>
<i>Тазовые болевые расстройства</i>	
Вагинизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Психогенный (навязчивый страх перед половым актом)</li> <li>• Изнашивание, болезненный первый половой акт или гинекологическое обследование</li> </ul>
Диспареуния	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вульварный вестибулит</li> <li>• Вагиниты</li> <li>• Ретроцервикальный эндометриоз</li> <li>• Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия с последующей вагинальной сухостью</li> <li>• Воспалительные заболевания органов таза</li> <li>• Ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз крестцово-маточных связок</li> </ul>
<i>Сексуальные половые расстройства, не связанные с половым актом</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вульварный вестибулит</li> <li>• Вагиниты</li> <li>• Врожденные пороки развития</li> <li>• Травма половых органов</li> <li>• Эндометриоз</li> </ul>
*Примечание. Расстройство полового влечения как наиболее распространенный тип сексуальных нарушений встречается у 67% женщин, страдающих сексуальной дисфункцией.	

**Таблица 2. Патогенетическая основа нарушений сексуальной функции при некоторых соматических, эндокринных и неврологических заболеваниях**  
**Table 2. Pathogenetic basis of sexual dysfunction in some somatic, endocrine and neurological diseases**

Заболевания и синдромные состояния	Патогенетическая основа нарушений сексуальной функции
<i>Сердечно-сосудистые</i>	
Атеросклероз, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца	Нарушение клиторального и влагалищного кровотока и побочные эффекты гипотензивных препаратов
<i>Неврологические</i>	
Инсульт	Снижение либидо при поражении активных центров головного мозга, страх повторного инсульта, депрессия, в отдельных случаях снижение двигательной активности
Повреждение спинного мозга, периферическая нейропатия, паркинсонизм, рассеянный склероз	Нарушение иннервации половых органов, нарушение двигательной активности
Операция на половых органах	Нарушение иннервации и кровоснабжения половых органов, психологические проблемы
Заболевания суставов	Ограничение двигательной активности
<i>Эндокринные и гормональные</i>	
Сахарный диабет	Нарушение иннервации (при периферической нейропатии) и кровоснабжения (при ангиопатии) половых органов
Гиперпролактинемия	Подавление пролактином секреции эстрогенов и андрогенов яичниками, расстройства в дофаминергических системах мозга, приводящие к гиперпролактинемии
Заболевания щитовидной железы	Первичный гипотиреоз сопровождается гиперпролактинемией
Постменопауза, хирургическая или медикаментозная кастрация, преждевременное истощение яичников	Снижение уровня эстрогенов и андрогенов, атрофия влагалища, сухость, диспареуния, снижение тонуса мышц тазового дна, снижение либидо
Аутоиммунные заболевания	Первичный или вторичный синдром Шегрена – сухость влагалища, атрофический вагинит, диспареуния Побочный эффекты экзогенных глюкокортикоидов, применяемых для лечения этих заболеваний
Заболевания мочевого пузыря и уретры	Недержание мочи, сопровождающееся дискомфортом и смущением, ограничивает сексуальную активность
Хроническая почечная недостаточность	Гиперпролактинемия, снижение уровня эстрогенов и андрогенов
Психологические факторы (сексуальное насилие в прошлом, нарушение межличностных взаимоотношений, стресс)	Тревожность, низкая самооценка, депрессия, боязнь близости, чувство вины, которые приводят к снижению полового влечения и аноргазмии

дисфункции необходимо, чтобы любое из ее проявлений вне зависимости от клинических нюансов (интенсивности, периодичности и так далее) беспокоило пациентку, т.е. рассматривалось ею как симптом заболевания. Мы полагаем, что при общении с пациенткой необходимо по возможности исключить соматические, эндокринные или неврологические заболевания, которые сами по себе (табл. 2) или вследствие лекарственной терапии (табл. 3) могут стать причиной (от 10 до 25%) сексуальных нарушений.

Следует подчеркнуть, что профессиональная оценка особенностей сексуальной функции женщин предполагает использование корректно составленных опросников, позво-

ляющих не только выявить и конкретизировать отдельные симптомы, но и оценить эффективность терапии [1]. Одним из наиболее объективных признан опросник для определения индекса женской сексуальной функции, Female Sexual Function Index (FSFI), предложенный R. Rosen и соавт. в 2000 г. При необходимости нужно проследить динамику половых отношений за определенное время (например, после гистерэктомии или у женщин, находящихся в постменопаузе), а также оценить эффективность лечения сексуальной дисфункции (в любом возрасте) – в этом случае целесообразно использовать опросник С. Egarter (2003 г.) [1].

К сожалению, следует признать, что даже при самом тщательном опросе и осмотре многие причины женских сексуальных расстройств остаются недиагностированными ввиду недостаточности знаний и несовершенства методов диагностики в этой области медицины [1].

Женские сексуальные дисфункции полиэтиологичны, и идеальный подход к их лечению – это совместная работа врачей разных специальностей. Наряду с выраженными органическими изменениями почти всегда присутствуют психологические факторы, которые поддерживают сексуальную дисгармонию. Поэтому системный подход к лечению женской сексуальной дисфункции и, как следствие, улучшению качества жизни женщины, ее физического, психологического и эмоционального комфорта заключается в устранении как органической, так и возможной психологической причины. Можно полагать, что это своеобразный базис, на который должна опираться та или иная медикаментозная или немедикаментозная терапия [12].

Учитывая деликатность проблемы сексуальной дисфункции, была предложена ступенчатая модель терапии PLISSIT [13], позволяющая постепенно, за несколько этапов, создать доверительные отношения между врачом и пациенткой, выявить индивидуальные особенности сексуальной жизни больной и провести наиболее эффективное лечение:

- P (permission) – на этом этапе врач затрагивает проблему сексуальной функции и предлагает пациентке данную тему для обсуждения.
- LI (limited information) – врач представляет пациентке информацию о существующих у нее соматических и гинекологических заболеваниях, об их влиянии на сексуальную функцию.
- SS (specific suggestion) – врач представляет подробную информацию о сексуальной жизни при существующих у пациентки заболеваниях (в идеале и о заболеваниях ее полового партнера, если они есть) и в зависимости от их особенностей предлагает варианты «сексуальной реабилитации».
- IT (intensive therapy) – на этом этапе к лечению привлекают других специалистов (психиатра, эндокринолога, сексопатолога и др.).

Выбор стратегии лечения женской сексуальной дисфункции определяется причиной расстройства, характером течения, сопутствующей гинекологической, соматической или психической патологии, в связи с чем терапия должна быть длительной, многокомпонентной и строго персонализированной (табл. 4). Очень часто само по себе общение с женщиной и обсуждение ее сексуальных проблем может оказать терапевтическое воздействие. Необходимо дать понять женщине, что она не одинока, что многие другие женщины сталкиваются с такими же проблемами. Осознание этого позволяет пациентке раскрыться в большей степени и быть более откровенной.

В последние годы в акушерско-гинекологической практике большое внимание уделяют препаратам на основе

**Таблица 3. Лекарственные препараты с возможным побочным механизмом развития сексуальной дисфункции**

**Table 3. Agents with a possible side effect of sexual dysfunction**

Препараты	Механизм развития сексуальной дисфункции
Блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов	Холиноблокирующее действие (сухость слизистой влагалища)
Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов (циметидин)	Антиандрогенное действие (возможно, вторичное, вследствие повышения уровня пролактина)
Симпатомиметики	Сосудосуживающее действие, повышение тонуса гладкой мускулатуры влагалища
Антидепрессанты	Блокада обратного нейронального захвата серотонина, дофамина в центральной нервной системе, повышение уровня пролактина
	Холиноблокирующее действие (сухость слизистой влагалища)
Нейролептики	Блокада дофаминовых рецепторов в центральной нервной системе, повышение уровня пролактина, снижение уровня андрогенов
Транквилизаторы	Тормозящее действие на центральную нервную систему, седативный эффект
Барбитураты	Подавление сенсорной зоны коры головного мозга, нарушение передачи импульсов в кору головного мозга
<i>Психостимуляторы</i>	
Амфетамины	Истошающее действие на центральную нервную систему
Кокаин	Усиливает активность дофаминергической системы и в малых дозах усиливает сексуальное удовлетворение. В высоких дозах (сосудосуживающий эффект) нарушает сексуальную функцию
Глюкокортикоиды	Подавление выброса лютеинизирующего гормона, снижение уровня эстрадиола и прогестерона в крови, нарушение овуляции, подавление синтеза адгенокортикотропного гормона и, как следствие, снижение синтеза андрогенов надпочечниками
Комбинированные оральные контрацептивы	Повышают глобулин, связывающий половые гормоны, снижают уровень свободного тестостерона и эстрогена
<i>Гипотензивные лекарственные средства</i>	
Резерпин	Нарушает выработку катехоламинов в гипоталамусе, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона
α-Блокаторы, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные диуретики	Нарушение кровотока в половых органах
Антагонисты альдостерона (спиронолактон)	Антиандрогенное действие
Метронидазол	Недостаточно изучен, при длительном применении возможно развитие периферической нейропатии
Метоклопрамид	Блокада дофаминергических рецепторов, повышение уровня пролактина
<i>Антиэстрогены</i>	
Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов	Снижение уровня эстрогенов, сухость влагалища
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона	
Алкилирующие агенты	Нарушение стероидогенеза в яичниках, снижение синтеза эстрогенов

**Таблица 4. Принципы и методы лечения сексуальной дисфункции**  
**Table 4. Principles and methods of sexual dysfunction treatment**

Вид лечения	Цель	Методы
Этиотропное	Устранение фактора, приводящего к развитию сексуальной дисфункции	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лечение соматических, эндокринных и психических заболеваний</li> <li>Прекращение приема или замена лекарственных средств, вызывающих сексуальную дисфункцию (совместно со специалистом, назначившим конкретный препарат для лечения негинекологического заболевания)</li> <li>Упражнения по расслаблению мускулатуры влагалища</li> <li>Применение влагалищных дилататоров (при вагинизме)</li> <li>Системная и локальная заместительная гормональная терапия эстрогенами (при гипоэстрогении)</li> <li>Локальная терапия андрогенами (при гипоандрогении)</li> <li>Менопаузальная гормональная терапия тканеселективными модуляторами эстрогенной активности (тиболол)</li> </ul>
Патогенетическое	Восстановление функционирующего звена сексуального реагирования	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение образа жизни (аэробные и силовые нагрузки, отказ от курения)</li> <li>Упражнения по укреплению мышц тазового дна</li> <li>Обучение релаксации</li> <li>Применение устройства для клиторальной стимуляции «Эрос»</li> <li>Психотерапия</li> <li>Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил), блокаторы адренорецепторов (фентоламин, йохимбин), простагландины – алпростадил (в стадии клинических исследований)</li> </ul>
Симптоматическое	Уменьшение неприятных субъективных ощущений	Использование лубрикантов при сухости влагалища

лекарственных растений, поскольку они натуральны, доступны и безопасны [14–17]. В ранее опубликованных исследованиях российских авторов показано, что применение лекарственных растительных препаратов с экстрактом плодов прутняка (*Vitex agnus-castus*) в гинекологической практике оказывается результативным, прежде всего в группе больных с нарушениями менструального цикла и бесплодием в сочетании с умеренно повышенным уровнем пролактина [18, 19]. Исходя из этого, можно предположить, что использование этих средств в лечебных целях у пациенток с различной патологией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы будет эффективно и при нарушениях сексуальной функции [20–23].

Подтверждением этого стали результаты недавней работы, выполненной исследователями из Ирана, S. Heirati и соавт., в 2021 г. [24]. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования авторы оценили половую функцию женщин репродуктивного возраста, страдающих ее нарушением. Критерием исключения были выраженная соматическая патология и хронические заболевания, которые могли бы повлиять на сексуальную

функцию. Они получали препарат, содержащий 3,2–4,8 мг сухого экстракта *Vitex agnus-castus* [24]. Первичный опрос и выявление жалоб проводил врач-гинеколог на плановом осмотре. Эффективность лечения оценивали по баллам опросника FSFI в начале исследования и через 4, 8, 12 и 16 нед. В результате отмечена статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) в среднем балле общей сексуальной функции среди женщин, принимавших препарат, по сравнению с пациентками из группы плацебо, что свидетельствует о положительном влиянии средства на основе экстракта витекса на половую функцию. Авторы справедливо полагают, что, хотя точный механизм влияния не установлен, можно допустить, что, оказывая воздействие на гипоталамо-гипофизарную ось, флавоноидные соединения снижают выброс гонадотропинов и пролактина и, как следствие, опосредованно повышают уровень эстрогенов и прогестерона [14, 25].

В ходе исследований на животных установлено, что благодаря дофаминергическому действию *Vitex agnus-castus* способствует улучшению сексуальной функции [17, 26]. У женщин репродуктивного возраста с симптомами сексуальной дисфункции клинически значимый эффект достигается при использовании препарата не менее 16 нед. Авторы считают, что такой курс лечения способствует достижению стабильного пролонгированного положительного результата [24, 27, 28]. Следует подчеркнуть, что легкие и обратимые побочные эффекты на фоне приема препарата (проблемы с пищеварением, зуд, повышенная утомляемость, головная боль, сухость во рту, тахикардия, тошнота) отмечены менее чем у 2% женщин, включенных в исследование, что не противоречит ранее опубликованным результатам.

На российском рынке лекарственные средства на основе витекса представлены препаратом Циклодинон® (производство Бионорика SE, Германия), содержащим 4 мг сухого экстракта в таблетке или соответствующее количество водно-этанольного экстракта в каплях для приема внутрь. В настоящее время существуют некоторые интересные данные о его влиянии на сексуальную функцию женщин. Так, в рандомизированном исследовании В.В. Симрок (2007 г.) изучалась клиническая эффективность Циклодинона у пациенток с бесплодием, обусловленным недостаточностью II фазы менструального цикла при синдроме поликистозных яичников, а также при нарушениях менструального цикла на фоне гиперпролактинемии [29].

Среди прочих данных проанализировано влияние препарата на либидо пациенток, больше 1/2 из которых отмечали ухудшение половой жизни. В общей сложности 76 (82,6%) женщин назвали первопричиной своих заболеваний перенесенный тяжелый острый эмоциональный стресс или хроническое эмоциональное и физическое перенапряжение. Больше 1/2 женщин с расстройством менструации указали на снижение либидо (66,6% в 1-й группе и 58,5% во 2-й). По окончании 12 нед терапии у большей части пациенток либидо нормализовалось либо значительно увеличилось. Таким образом, на фоне приема препарата Циклодинон® отмечено положительное влияние экстракта прутняка на сексуальное влечение, что открывает новые перспективные возможности для дальнейшего изучения данного свойства у пациенток, страдающих нарушением сексуальной функции.

### Заключение

Следует отметить, что, хотя четких рекомендаций по медикаментозной терапии женской сексуальной дисфункции пока не разработано, необходимо помнить, что всегда есть

возможность помочь женщине, главное – не оставлять ее наедине с проблемами. Конечно, ввиду деликатности проблемы акушер-гинеколог должен проявить особенную чуткость и понимание, заслужить доверие женщины, уметь обсудить с ней возникшие трудности, выявить нарушения и провести необходимое лечение. Зачастую это длительная и кропотливая работа, но она стоит того, ведь гармоничная сексуальная жизнь – это залог не только высокого качества жизни, но и счастья любой женщины.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

1. Сумерова Н.М., Крижановская А.Н., Пушкарь Д.Ю., Токтар Л.Р. Сексуальные дисфункции у женщин. Вестник РУДН, сер. Медицина. *Акушерство и гинекология*. 2011;6:380-5 [Sumerova NM, Krizhanovskaya AN, Pushkar' DYU, Toktar LR. Seksual'nye disfunkcii u zhenshchin. Vestnik RUDN, ser. Medicina. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;6:380-5 (in Russian)].
2. Reyhani M, Kazemi A, Keshvari M, Farajzadegan Z. Sexual expectations and needs of middle-aged women: A qualitative study. *J Educ Health Promot*. 2018;7:49. DOI:10.4103/jehp.jehp\_155\_17
3. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*. 2007;357(8):762-74. DOI:10.1056/NEJMoa067423
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of Psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th Edition. LWW, 2015.
5. Safarinejad MR. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *Int J Impot Res*. 2006;18(4):382-95. DOI:10.1038/sj.ijir.3901440
6. Гурко Г, Щербаква С. Возрастные аспекты синдрома сексуальных дисфункций у женщин. *Врач*. 2014;6:27-9 [Gurko G, Shcherbakova S. Age-related aspects of female sexual dysfunction. *Doctor = Vrach*. 2014;6:27-9 (in Russian)].
7. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Podzolkova NM, Glazkova OL. Simptom, sindrom, diafnnoz. *Differencial'naya diagnostika v ginekologii*. 3-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
8. Коган М.И., Авадиева Н.Э. Женские сексуальные дисфункции (общие аспекты). *Медицинский вестник*. 2009;3(472):72-3 [Kogan MI, Avadieva NE. Zhenskie seksual'nye disfunkcii (obshchie aspekty). *Medicinskij vestnik*. 2009;3(472):72-3 (in Russian)].
9. McKenzie LJ, Carson SA. Human Sexuality and Female Sexual Dysfunction in Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
10. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):40-50 [Andreeva EN, Sheremet'eva EV. The problem of female sexuality. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):40-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192503140
11. Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А. Нейрогормональные аспекты полового влечения у женщин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;16(1):41-4 [Mazurkevich MV, Firsova TA. Neurohormonal aspects of sexual drive in women. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):41-4 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2015-1-41-44
12. Ahmadnia E, Haseli A, Karamat A. Therapeutic interventions conducted on improving women's sexual satisfaction and function during reproductive ages in Iran: A systematic review. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2017;27(153):146-62.
13. Fagan PJ. Sexual Disorders: Perspectives on Diagnosis and Treatment, 2004.
14. Hafizi S, Abbassian A, Tabarrai M, et al. The effect of Jazar supplement on quality of life and sexual function in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:8854182. DOI:10.1155/2021/8854182
15. Abbaspoor Z, Hajikhani NA, Afshari P. Effect of Vitex agnus-castus on menopausal early symptoms in postmenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Adv Med Med Res*. 2011;1(3)132-40.
16. Bhagavathula AS, Elnour AA, Shehab A. Pharmacovigilance on sexual enhancing herbal supplements. *Saudi Pharm J*. 2016;24(1):115-8. DOI:10.1016/j.jsps.2015.01.018
17. Allahtavakoli M, Honari N, Pourabolli I, et al. Vitex Agnus Castus extract improves learning and memory and increases the transcription of estrogen receptor  $\alpha$  in hippocampus of ovariectomized rats. *Basic Clin Neurosci*. 2015;6(3):185-92.
18. Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(4):31-5 [Artymuk NV, Kondrat'eva TA, Tachkova OA. Principy terapii pacientok s besplodiem i nedostatochnost'yu lyuteinovoj fazy menstrual'nogo cikla. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(4):31-5 (in Russian)].
19. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата агнукастон (Циклодинон®) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Проблемы репродукции*. 2005;11(5):50-4 [Smetnik VP, Butareva LB. Опыт primeneniya fitopreparata agnukaston (Ciklodinon®) u pacientok s nedostatochnost'yu funkicii zhelтого tela i giperprolaktinemiej. *Problemy reprodukcii*. 2005;11(5):50-4 (in Russian)].
20. Wuttke W. Dopaminergic action of extracts of Agnus Castus. *Forschende Komplementmed*. 1996;3:329-30.
21. Адамов Г.В., Мельников Е.С., Лупанова И.А., и др. Изучение химического состава и дофаминергической активности плодов Витекса священного (Vitex agnus-castus L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):143-9 [Adamov GV, Melnikov ES, Lupanova IA, et al. Investigation of the chemical composition and dopaminergic activity of the Vitex agnus-castus fruits. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):143-9 (in Russian)]. DOI:10.33380/2305-2066-2020-9-3-143-149
22. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102(6):448-54. DOI:10.1055/s-0029-1211317

23. Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7(5):373-81. DOI:10.1016/S0944-7113(00)80058-6
24. Heirati SFD, Ozgoli G, KabodMehri R, et al. The 4-month effect of Vitex agnus-castus plant on sexual function of women of reproductive age: A clinical trial. *J Educ Health Promot*. 2021;10:294. DOI:10.4103/jehp.jehp\_63\_21
25. Brown D. Vitex agnus castus clinical monograph. *Qtry Rev Nat Med*. 1994;2:111-21.
26. Naseri R, Farnia V, Yazdchi K, et al. Comparison of Vitex agnus-castus extracts with placebo in reducing menopausal symptoms: a randomized double-blind study. *Korean J Fam Med*. 2019;40(6):362-7. DOI:10.4082/kjfm.18.0067
27. Duke JA. The Green Pharmacy Herbal Handbook: Your Comprehensive Reference to the Best Herbs for Healing. New York: St. Martin's Press, 2000.
28. Nathan M, Scholten R. The complete German commission e monographs: Therapeutic guide to herbal medicines. *Ann Intern Med*. 1999;130:459.
29. Симрок В.В., Рубан Е.С. Оценка эффективности негормонального растительного препарата Циклодинон у пациенток с нарушениями в гипоталамогипофизарно-яичниковой оси. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2007;3(32):46-8 [Simrok VV, Ruban ES. Ocenka effektivnosti negormonal'nogo rastitel'nogo preparata Ciklodinon u pacientok s narusheniyami v gipotalamogipofizarno-yaichnikovoj osi. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. 2007;3(32):46-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов✉, В.В. Ермаков, Д.С. Новгинов

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

## Аннотация

Использование гормональной контрацепции широко распространено во всем мире. За долгие годы применения удалось хорошо изучить ее контрацептивную эффективность, а также действие на углеводный обмен, свертывающую систему крови, липидный профиль, печеночные маркеры и другие системы и органы. Однако влияние на сексуальную функцию до настоящего момента остается изученным недостаточно. Долгое время основным эстрогеном в комбинированных оральном контрацептивах оставался этинилэстрадиол, но стремление повысить безопасность привело к разработке нового препарата, содержащего натуральный высокоселективный эстроген эстетрол и уже известный гестаген дроспиренон. В связи с этим актуальным будет изучить влияние нового комбинированного оральном контрацептива на сексуальную функцию.

**Ключевые слова:** эстетрол, дроспиренон, сексуальная функция, сексуальность

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгинов Д.С. Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2023;25(1):102–105. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202033

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

## Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age

Mekan R. Orazov✉, Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov

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

## Abstract

The use of hormonal contraception is widespread worldwide. Over the years of use, it has been possible to study its contraceptive effectiveness and its effect on carbohydrate metabolism, blood coagulation, lipid profile, liver function tests, and other systems and organs. However, the effect on sexual function has not been sufficiently studied. For a long time, ethinylestradiol remained the main estrogen in combined oral contraceptives; however, the desire to improve safety led to the development of a new drug containing natural, highly selective estrogen estetrol and the well-known progestogen drospirenone. Therefore, it is relevant to study the effect of the new combined oral contraceptive on sexual function.

**Keywords:** estetrol, drospirenone, sexual function, sexuality

**For citation:** Orazov MR, Ermakov VV, Novginov DS. Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age. Gynecology. 2023;25(1):102–105. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202033

Гормональные контрацептивы появились в 1960-х годах, что совпало с началом сексуальной революции в США и странах Западной Европы, вследствие чего появление столь эффективного метода контроля за рождаемостью воспринималось представителями консервативно настроенной части общества как главная причина сексуальной распущенности. Немаловажен также факт, что на тот момент состав гормональной контрацепции не был оптимальным, что и спровоцировало скептическое отношение

женщин и многих врачей к комбинированным оральным контрацептивам (КОК).

Поначалу концентрация эстрогенов в КОК была довольно высокой, что становилось причиной множества побочных эффектов. Наиболее опасными из них были тромботические осложнения, но не стоит забывать и про другие, не столь фатальные, но оказывающие выраженное влияние на эмоциональное и физическое состояние женщин эффекты: прием высоких доз синтетических стероидных гормонов ча-

## Информация об авторах / Information about the authors

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

**Ермаков Василий Владимирович** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov\_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

**Новгинов Дмитрий Сергеевич** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: novginov\_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

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

**Vasily V. Ermakov** – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov\_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

**Dmitrii S. Novginov** – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: novginov\_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

сто вызывал тошноту, головную боль, боль в молочных железах, непредсказуемые изменения настроения, развитие депрессивных расстройств, увеличение массы тела, появление угревой сыпи, повышение артериального давления. Такая комбинация явно отрицательных/негативных побочных эффектов на долгие годы вселила опасение в женщин, выбирающих тот или иной метод контрацепции, и привела к существующей и в настоящее время гормонофобии, искоренить которую, к сожалению, пока не удастся.

КОК – одна из наиболее часто назначаемых группа препаратов в практике акушера-гинеколога. Основное показание к их назначению – контрацепция, эффективность которой при правильном приеме неоднократно подтверждена во множестве исследований, но с учетом особенностей современной жизни и состояния здоровья женщин все более важную роль играют неконтрацептивные эффекты КОК. К ним относят уменьшение проявлений гиперандрогении (себорея, гирсутизм, акне), уменьшение объема менструальной кровопотери и степени тяжести дисменореи, снижение риска рака тела матки, яичников и толстого кишечника, а также многие другие [1]. Известно, что за значительную часть данных эффектов отвечает прогестинный компонент, в то время как роль эстрогеновой составляющей (в подавляющем большинстве КОК представленной этилэстрадиолом – ЭЭ) в основном сводится к блокированию выработки гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, поддержанию пролиферации эндометрия и, соответственно, контролю цикла.

ЭЭ является основным эстрогеном, используемым в КОК с 1960-х годов, в первую очередь благодаря его высокой пероральной биодоступности, длительного периода полувыведения и большой эффективности, что позволяет добиться высокой контрацептивной активности даже в небольших дозировках. На заре использования гормональной контрацепции концентрация ЭЭ в КОК составляла 100 мкг. С течением времени и по мере поступления более свежих данных об эффективности и безопасности концентрации ЭЭ удалось снизить до 20–30 мкг, что позволило снизить частоту осложнений и нежелательных явлений, однако полностью предотвратить риск их возникновения не удалось.

В то же время для многих комбинаций эстрогена и прогестина более низкие дозы ЭЭ приводят к ухудшению контроля цикла и, соответственно, к увеличению частоты межменструальных кровяных выделений и прорывных кровотечениям [2], а это является серьезным нежелательным эффектом, поскольку одна из наиболее распространенных причин прекращения приема КОК – жалобы на кровотечения/мажущие выделения [3].

Логичным решением стал поиск альтернатив ЭЭ, что привело к появлению оральных контрацептивов с натуральными эстрогенами – эстрадиола валератом и 17-β-эстрадиолом. И хотя они имели лучшую переносимость и более высокие уровни безопасности, но не смогли в полной мере удовлетворить запросы ни акушеров-гинекологов, ни женщин, так как содержали пусть и модифицированный, но все тот же эстрадиол. Спустя 12 лет с момента выпуска предыдущего КОК с натуральным эстрогеном на рынок вышел новый препарат, содержащий уже хорошо изученный гестаген дроспиренон, а также впервые используемый в оральных контрацептивах высокоселективный уникальный эстроген эстетрол (Е4).

Е4 – натуральный эстроген, впервые описанный в 1965 г. Эгоном Дицфалуси и его коллегами из Каролинского института в Стокгольме (Швеция). Он является единственным эстрогенным стероидным гормоном с 4 гидроксильными группами, вырабатывается только печенью плода и,

соответственно, определяется в крови женщин только во время беременности. Роль Е4 долгое время была неясна, и, как следствие, его использование в клинической практике отложили до недавнего времени, когда в поисках нового эстрогена для контрацептивов с более высоким профилем безопасности была установлена не только его хорошая переносимость, но и положительное влияние на чувствительные к эстрогену ткани и органы.

Получены данные о меньшем влиянии Е4 по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами на углеводный обмен и свертывающую систему крови, липидный профиль и печеночные маркеры [4]. Эффекты Е4 обусловлены не только свойственной всем эстрогенам активностью, но и уникальным селективным воздействием на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, что проявляется прежде всего в тканях молочной железы. Е4 способен подавлять пролиферативную активность эстрадиола, снижая вероятность развития рака молочной железы [5]. Все это значительно повышает профиль безопасности препаратов, содержащих Е4, радикально отличая его от предыдущих поколений эстрогенов.

В настоящее время КОК являются одной из наиболее изученных групп препаратов, существуют тысячи исследований их эффективности, безопасности, влияния на эндокринно-метаболический профиль, контроль менструального цикла, функции печени и свертывающей системы крови. Однако клинических исследований, посвященных влиянию гормональной контрацепции на сексуальность, довольно мало. Непосредственно контрацептивный эффект обеспечивается несколькими механизмами: подавление пролиферации эндометрия, сгущение цервикальной слизи – но основным является подавление овуляции. Последний реализуется через подавление секреции гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к уменьшению секреции тестостерона, эстрадиола и устранению прогестерона [6].

Связь различных гормонов и сексуальной функции у женщин изучена недостаточно. Однако есть данные о корреляции между уровнем тестостерона и выраженностью сексуального желания и удовлетворения за счет повышения активности NO-синтазы, снижения активности аргиназы и, как следствие, увеличения синтеза оксида азота в тканях влагалища [7].

Эстроген, содержащийся в КОК, стимулирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона. Этот эффект наиболее выражен для ЭЭ, основной метаболизм которого происходит именно в печени. В то же время Е4, как понятно из его названия, содержит четыре гидроксильных группы, что ограничивает его дальнейшие метаболические превращения и, следовательно, минимальным образом влияет на синтез глобулина, связывающего половые стероиды. Это подтверждается в исследовании С. Klipping и соавт.: уровень данного глобулина у пациенток, принимавших Е4/дроспиренон, через 6 мес в среднем повысился на 55%, в то время как в группе, получавшей ЭЭ/левоноргестрел, повышение составило 74%, а в группе ЭЭ/дроспиренон – уже 251%. Таким образом, можно полагать, что влияние контрацептива с Е4 на возможное нарушение сексуальной функции на данный момент является наименьшим по сравнению с другими гормональными контрацептивами [4].

Влияние эстрогенов на сексуальную функцию у женщин недооценить невозможно, ведь именно эстрадиол является основным женским половым гормоном – с увеличением концентрации эстрадиола в первой половине менструального цикла возрастает и сексуальное желание, достигая

пика в периовуляторный период [8]. Е4, являясь натуральным высокоселективным эстрогеном, обладает схожей эстрогенной активностью, что отмечено в исследовании влияния Е4 на купирование менопаузальных расстройств, которое показало высокую эффективность 15 мг Е4 в снижении выраженности вазомоторных нарушений и генитоуринарных расстройств [9, 10].

Сексуальность с биологической точки зрения выполняет две функции – репродуктивную, нацеленную на воспроизводство вида, и рекреативную, проявляющуюся чувством любви, сексуального влечения и удовлетворения, что, с одной стороны, создает необходимость в партнерстве, а с другой – способствует устоявлению прочных отношений между партнерами, а это в свою очередь обеспечивает социальную и эмоциональную защищенность, положительно влияя на количество и качество потомства. Именно рекреативная функция сексуальности отличает ее от прочих физиологических функций организма.

Согласно биопсихосоциальной модели большая часть сексуальных проблем рассматривается как результат взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов. К биологическим факторам относятся эндокринологические, сердечно-сосудистые, урологические и гинекологические заболевания, прием ряда лекарственных препаратов. Психические факторы включают в себя стресс, тревожно-фобические и депрессивные расстройства, психические заболевания, особенности психосексуального развития, негативный сексуальный опыт. Под социальными факторами понимают расстройства сексуальной функции у партнера, сексуальную и социокультурную дисгармонию. Таким образом, нарушения сексуальности носят, как правило, полиэтиологический характер [11].

С этой точки зрения, значительный вклад в поддержание сексуальной функции могут внести нейропротективные свойства Е4, изучению которых посвящен ряд серьезных научных работ. Так, в одной из них изучали маркеры нейро- и ангиогенеза. Исследование *in vitro*, проведенное на культуре клеток гиппокампа мозга новорожденных крыс, заключалось в предварительной обработке клеток Е4 в комбинациях с эстрадиолом и прогестероном или без них и последующей фиксации пероксидом водорода. Уровни даблкортина (DCX – белок, ассоциированный с микротрубочками, который экспрессируется незрелыми нейронами) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) оказывались достоверно выше в образцах из групп, предварительно получавших Е4 в сочетании с эстрадиолом валератом и прогестероном или без них, при этом в зависимости от комбинаций и дозировок концентрация указанных маркеров в разных зонах мозга различалась, но всегда оказывалась выше в сравнении с контрольной группой, не получавшей упомянутых стероидов [12].

В этом исследовании также продемонстрировано положительное влияние Е4 на миелинизацию с помощью окрашивания основного белка миелина (МВР), который составляет до 50% всей массы миелина в центральной нервной системе. Так, в мозге детенышей крыс, предварительно получавших Е4 и затем подвергнутых индуцированной гипоксии, а после получавших Е4 в любой из исследуемых комбинаций и дозировок, обнаружили положительную корреляцию между отношением окрашенной области основного белка миелина и весом мозга в одной из исследуемых групп [12]. Доказано и ангиопротективное влияние Е4, которое заключается в предотвращении гиперплазии неонимы – одного из факторов развития ишемии в тканях за счет утолщения стенок артерий и, как следствие, сужения их просвета [13].

В дополнение к существующим теоретическим данным нельзя не упомянуть и результаты клинических исследований, в которых оценивали приемлемость комбинаций эстрогенов/гестагенов и удовлетворенность женщин. По итогам 6 мес использования комбинаций 15 мг Е4/дроспиренон, 20 мг Е4/дроспиренон, 15 мг Е4/левоноргестрел, 20 мг Е4/левоноргестрел и эстрадиола валерат/дроспиренон наибольшая доля довольных контрацептивом пациенток (73,1%) была в группе, получавшей 15 мг Е4/3 мг дроспиренона, и в этой же группе наибольшее число женщин (82,1%) были готовы продолжать использовать данный КОК [14].

## Заключение

Таким образом, можно заключить, что данные о влиянии гормональной контрацепции на сексуальность женщин показывают, что сексуальное здоровье обеспечивается многими факторами, как внутренними, так и внешними, а не только уровнем половых гормонов. Безусловно, гормональные контрацептивы влияют на уровень тестостерона, что в свою очередь может изменить выраженность либидо, а низкий уровень эндогенных эстрогенов может снижать удовлетворенность половой жизнью, и с этой точки зрения контрацептив с Е4 будет оказывать наименьшее влияние. Но не менее значимый вклад в реализацию сексуальной функции вносит психоэмоциональное состояние, которое значительно зависит от уверенности в надежности, безопасности выбранного метода контрацепции и комфорта при его использовании.

Устранение беспокойности возможным наступлением нежелательной беременности, информированность пациентки о низких рисках развития осложнений и нежелательных явлений сами по себе будут являться профилактикой сексуальных расстройств. И в этом отношении комбинация Е4/дроспиренон, обладающая нейро- и ангиопротективным эффектами, может дополнительно поддерживать высокий уровень удовлетворенности пациентки контрацептивом, минимизируя влияние внешних стрессовых факторов. В то же время требуется дальнейшее изучение всех возможностей поддержания сексуального здоровья женщин как использующих гормональную контрацепцию, так и предпочитающих другие методы предохранения.

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

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

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

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

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

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

**Литература/References**

1. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
2. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(8):CD003989. DOI:10.1002/14651858.CD003989.pub5
3. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(3 Pt 1):577-82. DOI:10.1016/s0002-9378(98)70047-x
4. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
5. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
6. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1263-9.
7. Traish AM, Kim N, Min K, et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril.* 2002;77(Suppl. 4):S11-8. DOI:10.1016/s0015-0282(02)02978-3
8. Korenman SG, Sherman BM. Further studies of gonadotropin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(6):1205-9. DOI:10.1210/jcem-36-6-1205
8. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives. *Minerva Ginecol.* 2010;62(4):319-29.
9. Gaspard U, Taziaux M, Jost M, et al. Estetrol (E4), the next generation hormone therapy (HT) for menopausal symptoms: phase 2b clinical trial results. *Maturitas.* 2019;124:153. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.04.122
10. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848-57. DOI:10.1097/GME.0000000000001561
11. Berry MD, Berry PD. Contemporary treatment of sexual dysfunction: reexamining the biopsychosocial model. *J Sex Med.* 2013;10(11):2627-43. DOI:10.1111/jsm.12273
12. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol.* 2017;232(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-16-0434
13. Smirnova NF, Fontaine C, Buscato M, et al. The activation function-1 of estrogen receptor alpha prevents arterial neointima development through a direct effect on smooth muscle cells. *Circ Res.* 2015;117(9):770-8. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306416
14. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
15. Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav.* 2016;78:178-93. DOI:10.1016/j.yhbeh.2015.11.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией

С.П. Синчихин<sup>✉1,2</sup>, И.А. Салов<sup>2</sup>, Е.В. Проскурина<sup>3</sup>, Е.С. Синчихина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», Астрахань, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Бессимптомная бактериурия у беременных может способствовать развитию урологических и гестационных осложнений. При росте колоний бактерий в моче до уровня  $10^5$  и выше КОЕ/мл общепринятым является проведение антибиотикотерапии. При этом при бактериурии, равной  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл, возникают трудности в выборе терапии.

**Цель.** Оценить эффективность применения препарата Суперлимф® на фоне фитотерапии беременных с бессимптомной бактериурией.

**Материалы и методы.** Сопоставимые по возрасту, репродуктивному анамнезу, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям беременные с бессимптомной бактериурией (рост бактерий  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) в возрасте от 21 года до 38 лет распределены на 3 группы. В 1-й группе (32 человека) применялись Суперлимф® и фитопрепарат, содержащий золототысячник, корень любистока и листья розмарина. Во 2-й группе (33 человека) осуществляли прием только фитопрепарата, содержащего растения. В 3-й группе (35 человек) перечисленные препараты не применялись. Фитопрепарат, содержащий золототысячник, корень любистока и листья розмарина, пациентки принимали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней. Суперлимф® использовался интравагинально по 1 свече (10 ЕД) 2 раза в день, всего 10 дней. Контрольное бактериологическое исследование для пациенток 1 и 2-й групп проводилось в последующем через 2–3 нед после завершения терапии, а для пациенток 3-й группы – через 2–3 нед после предыдущего исследования. Выполнялось стандартное общеклиническое обследование беременных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 12.0.

**Результаты.** Пациентки основной группы, при лечении которых применялись пептидно-цитокиновый и растительный препараты, имели наилучшие положительные эффекты от проведенного лечения в сравнении с беременными других групп. Это выражалось в полной эрадикации из мочевого тракта путей *Escherichia coli*, улучшении показателей лабораторных анализов мочи, цитологических исследований, а также в меньшем числе гестационных осложнений. Преждевременное начало родовой деятельности достоверно реже (в 6 раз) встречалось у пациенток основной группы в сравнении с беременными контрольной группы, которые при бессимптомной (умеренной) бактериурии отказывались от предложенной терапии.

**Заключение.** Дополнительное применение к фитотерапии пептидно-цитокинового препарата Суперлимф® повышает эффективность лечения беременных с бессимптомной бактериурией.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия у беременных, фитотерапия, препарат природных антимикробных пептидов и цитокинов, Суперлимф

**Для цитирования:** Синчихин С.П., Салов И.А., Проскурина Е.В., Синчихина Е.С. Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией. Гинекология. 2023;25(1):106–111. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202098

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа беременных пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей [1]. По нашим впервые публикуемым данным, таковых на сегодняшний день 11% среди всех беременных, которые встают на учет в раннем гестационном периоде. При этом за последние 10 лет их число увеличилось в 1,4 раза. Возможно, это связано не только с активным внедрением в клиническую практику акушера-гинеколога диагностических методов исследования, но и с появлением антибиотикоустойчивых микроорганизмов, с повышенной их адгезией к эпителию мочевыводящих путей.

Необходимо также отметить, что как гендерные анатомические особенности женского организма, так и гестационные изменения являются факторами, предрасполагающими к развитию инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных женщин. К указанной группе заболеваний относятся такие патологические состояния, при которых имеется микробная колонизация в моче и/или инвазия в любом участке мочевыводящей системы [2].

По наличию или отсутствию клинической картины выделяют симптомные и бессимптомные ИМП, а по локализации инфекционно-воспалительного процесса различают заболевания нижних и верхних отделов мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит) [1–3].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ», проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: doc\_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Салов Игорь Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: salov.i.a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1926-5418

Проскурина Елена Владимировна – врач – акушер-гинеколог женской консультации ГБУЗ АО КРД. E-mail: laskovaiamama@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0839-3972

Синчихина Екатерина Сергеевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

<sup>✉</sup>Sergey P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University, Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: doc\_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Igor A. Salov – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: salov.i.a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1926-5418

Elena V. Proskurina – Obstetrician-Gynecologist, Clinical Maternity Hospital. E-mail: laskovaiamama@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0839-3972

Ekaterina S. Sinchikhina – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

# Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria

Sergey P. Sinchikhin<sup>1,2</sup>, Igor A. Salov<sup>2</sup>, Elena V. Proskurina<sup>3</sup>, Ekaterina S. Sinchikhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

<sup>2</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>3</sup>Clinical Maternity Hospital, Astrakhan, Russia

## Abstract

**Background.** Asymptomatic bacteriuria in pregnant women can contribute to urological and gestational complications. Antibiotic therapy is recommended in patients with  $10^5$  CFU/mL and above in the urine. However, choosing antimicrobial therapy is challenging for those with  $10^3$ – $10^4$  CFU/mL.

**Aim.** To assess the effectiveness of Superlymph® combined with phytotherapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

**Materials and methods.** Pregnant women aged 21 to 38 with asymptomatic bacteriuria (bacterial count of  $10^3$ – $10^4$  CFU/mL), comparable in age, reproductive history, and extragenital comorbidities, were divided into three groups. In group 1 (32 subjects), Superlymph® and a herbal medicine containing centaury, lovage root, and rosemary leaves were used. In group 2 (33 subjects), only the herbal medicinal product was used. In group 3 (35 subjects), the above drug products were not used. The patients received the herbal medicinal product containing centaury, lovage root, and rosemary leaves 2 tablets TID for 14 days. Superlymph® was administered intravaginally (1 suppository [10 units] BID for 10 days). A follow-up urine culture for groups 1 and 2 was taken 2–3 weeks after the completion of therapy, and for patients of group 3, 2–3 weeks after the previous culture. A routine general clinical assessment of pregnant women was performed. Statistical analysis was carried out using the Statistica 12.0 software.

**Results.** Patients of the main group that received the peptide-cytokine and herbal medicinal products had the most significant improvement compared with pregnant women of other groups, as shown by complete eradication from the urinary tract of *Escherichia coli*, improved urinary laboratory tests, cytology, and fewer gestational complications. Premature onset of labor was significantly less common (6-fold) in patients of the main group versus controls, who refused the proposed therapy for asymptomatic (moderate) bacteriuria.

**Conclusion.** The addition of peptide-cytokine agent Superlymph® increases the treatment effectiveness in pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

**Keywords:** asymptomatic bacteriuria in pregnant women, phytotherapy, natural antimicrobial peptides and cytokines-based product, Superlymph

**For citation:** Sinchikhin SP, Salov IA, Proskurina EV, Sinchikhina ES. Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Gynecology*. 2023;25(1):106–111. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202098

Согласно действующим клиническим рекомендациям диагноз ИМП у беременных может быть поставлен при наличии любых симптомов ИМП и/или обнаружении лейкоцитурии и/или бактериального роста в культуре мочи [3].

К данным заболеваниям относят бессимптомную бактериурию у беременных, при которой отсутствуют характерные клинические симптомы острого инфекционного процесса, но при этом обнаруживаются в моче при культуральном исследовании различные бактерии в диагностически значимом титре [2, 3].

Ряд зарубежных авторов считают, что концентрация микроорганизмов в моче выше  $10^3$  КОЕ/мл является значимой для развития урологических осложнений у беременных [4, 5].

В отечественной клинической практике принято считать значимой бактериурию с концентрацией одного из двух видов бактерий, равной или выше  $10^5$  КОЕ/мл, без контрольного микробиологического исследования или при повторном исследовании, когда выявляется количественный рост одних и тех же видов бактерий до указанной концентрации [2, 3].

При бессимптомной бактериурии выявляют, как правило, микроорганизмы, которые этиологически являются основной причиной развития цистита и пиелонефрита [2, 3]. Сообщается, что если не проводить этиотропное лечение, то у 20–30% пациенток может развиваться острый пиелонефрит [5, 6].

В нашей стране принято проводить антибиотикотерапию при бессимптомной бактериурии, если концентрация бактерий составит  $10^5$  и выше КОЕ/мл [3, 7]. При этом у практикующих врачей возникают трудности в выборе терапии при умеренной бактериурии с уровнем бактерий  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл.

Ряд авторов отмечают положительное действие комбинированного препарата растительного происхождения, содержащего золототысячник, корень любистока и листья розмарина, способствующего повышению диуреза и умень-

шению отложения конкрементов при терапии нетяжелых воспалительных заболеваний мочевыводящих путей [8, 9]. Однако существует необходимость повышения эффективности фитотерапии при бессимптомной умеренной бактериурии у беременных.

Наше внимание привлекли новые публикации, в которых показаны эффективность и безопасность дополнительного применения на фоне антибиотикотерапии отечественного препарата Суперлимф® в лечении беременных с бессимптомной бактериурией и рецидивирующим неосложненным циститом [7, 10]. Указанный препарат представляет собой комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов [10, 11]. Согласно инструкции к препарату Суперлимф® обладает противовирусным, противомикробным и противогрибковым действиями. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Важно отметить, что наряду с указанным данным препарат обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов [7, 10, 11].

**Цель исследования** – оценить эффективность дополнительного к фитотерапии применения препарата Суперлимф® в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией.

## Материалы и методы

Под проспективным наблюдением находились 100 беременных, у которых в двух последовательных образцах сред-

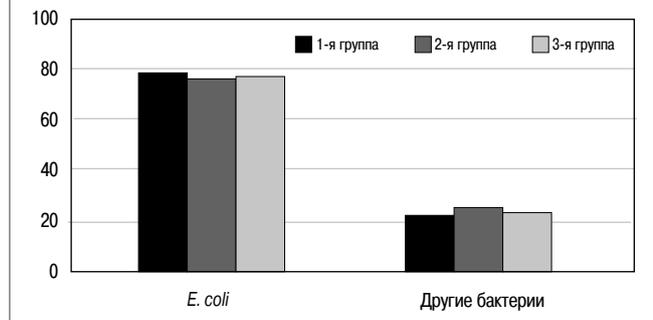
Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдаемых пациенток

Table 1. Clinical presentation of study patients

Параметр	Пациентки		
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=35)
Возраст, лет (M±m)	29,2±1,9	29,1±2,1	29,3±2,0
Репродуктивный анамнез, абс. (%)			
• Первороберменные	15 (46,9)	16 (48,5)	17 (48,6)
• Повторнобеременные	17 (53,1)	17 (51,5)	18 (51,4)
• Роды вагинальные/абдоминальные	12 (37,5)/5 (15,6)	11 (33,3)/6 (18,2)	13 (37,1)/5 (14,3)
• Инструментальное внутриматочное вмешательство по поводу акушерско-гинекологической патологии	7 (21,9)	8 (24,2)	9 (25,7)
Хронические экстрагенитальные заболевания, абс. (%)	16 (50)	11 (33,3)	21 (60,0)
Хронические заболевания органов мочеполовой системы, абс. (%)	6 (18,9)	6 (18,2)	7 (20,0)
Бактериальный вагиноз, абс. (%)	4 (12,5)	3 (9,1)	5 (14,3)
Вагинальный кандидоз, абс. (%)	3 (9,4)	3 (9,1)	5 (14,3)
Дисплазия шейки матки, абс. (%)	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (2,9)

Рис. 1. Соотношение видового состава бактерий в моче пациенток, включенных в исследование, %.

Fig. 1. Distribution of bacterial species in the urine of study patients, %.



ней порции мочи диагностировали бактериурию с количественным содержанием бактерий на уровне  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл. Первое культуральное исследование проводилось при постановке пациентки на учет по беременности в сроке 8–12 нед гестации. Следующее бактериологическое исследование выполнялось через 2 нед после первого.

Возраст пациенток – от 21 до 38 лет, средний возраст составил  $29,2 \pm 1,9$  года.

Использовали следующие критерии включения беременных в исследование: по результатам двух бактериологических исследований образцов мочи выявлен рост бактерий на уровне  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл, отсутствие пороков развития мочевыводящей системы, согласие пациентки на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения в исследование: клинические симптомы ИМП; необходимость проведения антибиотикотерапии при бессимптомной бактериурии с ростом бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ/мл; обнаружение возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Пациентки разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, репродуктивному анамнезу, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям.

Первую группу сформировали 32 пациентки, которые получали комплексную терапию с включением препарата Суперлимф® и фитопрепарата, содержащего траву золототысячника, корень любистока и листья розмарина.

Вторую группу (33 человека) составили пациентки, которые принимали только фитопрепарат, содержащий ранее перечисленные растительные компоненты.

Третью группу (контрольную; 35 человек) образовали беременные, которые отказывались от рекомендованного использования указанных препаратов (пептидно-цитокинного и растительного).

Суперлимф® использовался интравагинально по 1 свече (10 ЕД) 2 раза в день, всего 10 дней. Фитопрепарат, содержащий золототысячник, корень любистока и листья розмарина, пациентки принимали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Наряду с указанным всем пациенткам рекомендовался обильный прием жидкости (2–2,5 л) под контролем диуреза и в режиме частого мочеиспускания.

Контрольное культуральное бактериологическое исследование для пациенток 1 и 2-й групп проводилось в последующем через 2–3 нед после завершения терапии, а для пациенток 3-й группы – через 2–3 нед после предыдущего исследования.

В ходе проспективного наблюдения за пациентками проводилось стандартное общеклиническое обследование беременной, предусмотренное регламентирующими документами.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12.0, SPSS Statistics. Для показателей рассчитывались среднее значение, стандартная ошибка среднего. Доверительный интервал относительной частоты бинарных признаков рассчитывался с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-анамнестические данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют об однородности и сопоставимости пациенток из сравниваемых трех групп.

Наиболее часто у пациенток обнаруживались колонии *Escherichia coli* (до 79%), реже – других возбудителей бессимптомной бактериурии: *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Citrobacter amalonaticus*, *Streptococcus agalactiae pyogenes* (рис. 1). Следует отметить, что большинство авторов указывают на связь основной кишечной флоры, и в частности *E. coli*, с инфекционно-воспалительными изменениями в мочевыводящих путях [4–11].

Результаты контрольного микробиологического исследования мочи показали следующее. Наиболее полная элиминация *E. coli* наблюдалась у пациенток 1-й группы, несколько меньше – у беременных 2-й группы (табл. 2). Возможно, это связано с тем, что в состав препарата Суперлимф® вхо-

Таблица 2. Анализ микробиологического исследования мочи до и после лечения

Table 2. Urine culture before and after the treatment

Возбудитель бессимптомной бактериурии	Пациентки абс. (%)					
	1-я группа (n=32; Суперлимф® + фитопрепарат)		2-я группа (n=33; фитопрепарат)		3-я группа (n=35; терапия не проводилась)	
	до лечения	через 2–3 нед после лечения	до лечения	через 2–3 нед после лечения	до включения в исследование	через 2–3 нед
<i>E. coli</i>	25 (78,1)*	0	25 (75,8)*	4 (12,1)*	27 (77,1)	26 (74,3)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (3,1)	0	1 (3,0)	0	2 (5,7)	1 (2,9)
<i>Proteus</i> spp.	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,1)	1 (3,0)	1 (2,9)	1 (2,9)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,0)	0	1 (2,9)	1 (2,9)
<i>E. faecalis</i>	1 (3,1)	0	1 (3,0)	0	1 (2,9)	0
<i>M. morganii</i>	0	1 (3,0)	0	1 (3,0)	0	1 (2,9)
<i>C. amalonaticus</i>	1 (3,1)	0	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (2,9)	0
<i>S. pyogenes</i>	1 (3,1)	0	1 (3,0)	0	1 (2,9)	0

Здесь и далее в табл. 3: \*статистически значимые различия между показателями до и после лечения у пациенток внутри группы ( $p < 0,01$ ).

дит один из самых сильных противомикробных пептидов (PG 1) [11]. При этом в работах других исследователей установлено, что действующие субстанции данного препарата превосходят пенициллин и эритромицин по бактериологическому действию в отношении кишечной палочки [12].

В 3-й группе, без лечения, у 11(31,4%) пациенток, имеющих в основном хронические заболевания органов мочеполовой системы, отмечен рост колоний *E. coli* до  $10^5$  и выше КОЕ/мл, что потребовало проведения в последующем антибиотикотерапии. Кроме того, в данной группе у 18 (51,4%) беременных не произошло изменений в концентрации бактерий. Вместе с тем у 6 (17,1%) женщин этой группы бактериурия при контрольном исследовании не наблюдалась.

При оценке общего анализа мочи у большинства (98%) пациенток всех групп выявлены бактерии и лейкоциты больше 6–8 в поле зрения (табл. 3). После проведенного лечения в указанном анализе мочи бактерии и лейкоциты (больше 6 в поле зрения) у пациенток 1 и 2-й групп в основном уже не обнаруживались. При этом без проведенного лечения бактерии и лейкоциты в контрольном анализе мочи сохранялись у большинства беременных из 3-й группы (см. табл. 3). Следовательно, эффективность проведенного лечения подтверждалась не только отсутствием бактериурии у пациенток 1 и 2-й групп, но и улучшением показателей общего анализа мочи.

Следует отметить, что проведенное лечение в целом оказало положительное влияние на течение всего гестационно-

**Таблица 3. Результаты общего анализа мочи до и после лечения****Table 3. Urinalysis findings before and after the treatment**

Параметр	Пациентки, абс. (%)					
	1-я группа (n=32; Суперлимф® + фитопрепарат)		2-я группа (n=33; фитопрепарат)		3-я группа (n=35; терапия не проводилась)	
	до лечения	через 2–3 нед после лечения	до лечения	через 2–3 нед после лечения	до включения в исследование	через 2–3 нед
Обнаружены бактерии	31*	1*	30*	4*	32	29
Лейкоциты (более 6–8 в поле зрения)	30*	1*	31*	3*	34	30

го процесса. У пациенток 1 и 2-й групп осложнения беременности встречались реже, чем у пациенток 3-й группы. При этом наиболее заметной оказалась разница в частоте встречаемости преждевременных родов. У беременных пациенток с бессимптомной бактериурией, у которых проводилось комплексное лечение с применением фито- и пептидно-циткинового препаратов, несвоевременное начало родовой деятельности встречалось в 6 раз реже, чем у беременных, которые отказывались от предложенного лечения (табл. 4). Наши данные совпадают с данными других публикаций, в которых указывается эффективность применения препарата Суперлимф® в лечении ИМП, способствующая предупреждению развития гестационных осложнений [7, 10].

Применение препарата Суперлимф® интравагинально представляется вполне обоснованным ввиду не только близости влагалища и уретры, но и возможности коррекции дисбиоза влагалища. У пациенток 1-й группы, имевших ранее признаки бактериального вагиноза и вагинального кандидоза, в отличие от пациенток других групп, после применения указанного препарата произошло улучшение биоценоза влагалища, которое клинически выражалось в значительном уменьшении влагалищных выделений и лабораторно подтверждалось результатами микроскопии и молекулярно-биологическим исследованием качественно и количественного состава вагинальной микрофлоры. О положительных результатах применения данного препарата при лечении пациенток с заболеваниями мочеполовых органов свидетельствуют работы и других авторов [13, 14].

В каждой группе отмечено по 1 пациентке, у которых по данным жидкостной цитологии диагностировалась дисплазия шейки матки. При этом у пациентки 1-й группы морфологические изменения расценивались как средней степени, а у пациенток 2 и 3-й групп – легкой степени выраженности. После завершения послеродового периода полностью повторное цитологическое исследование, результаты которого показали, что у пациентки 1-й группы уже диагностировалась дисплазия не средней, а легкой степени, тогда как у пациенток 2 и 3-й групп не отмечено каких-либо положительных морфологических изменений. Следует отметить, что многие авторы также отмечают положительные результаты применения препарата Суперлимф® при лечении пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки [14, 15].

Особо следует отметить высокую приверженность пациенток 1 и 2-й групп проводимому лечению ввиду отсутствия нежелательных эффектов на используемые лекарственные средства. Никто из беременных пациенток не указывал на какие-либо побочные реакции, связанные с применением препарата Суперлимф® и фитопрепарата, содержащего золототысячник, корень любистока и листья розмарина. Кроме того, мы не наблюдали негативного влияния на внутриутробное развитие плода при использовании указанных препаратов у беременных в сроке 12–16 нед

**Таблица 4. Акушерские осложнения у наблюдаемых пациенток****Table 4. Obstetric complications in study patients**

Параметр	Пациентки, абс. (%)		
	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=35)
Угроза прерывания беременности	9 (28,1)	9 (27,3)	11 (31,4)
Преэклампсия	4 (12,5)	5 (15,2)	6 (17,1)
Преждевременные роды	1 (3,1)*	3 (9,1)	7 (20)*
Нарушения сократительной деятельности матки	3 (9,4)	3 (9,1)	5 (14,3)

\*Статистическая достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении указанного параметра между пациентками из 1 и 3-й групп.

гестации. Безопасность применения данных препаратов во время беременности отмечается и во многих других публикациях [7–10].

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали целесообразность проведения лечения беременных с умеренной бессимптомной бактериурией. При этом дополнительно включение к фитотерапии препарата Суперлимф® повышает эффективность лечения и способствует улучшению акушерских исходов. Важно, что компоненты, входящие в состав указанного препарата, не оказывают негативного влияния на состояние беременной и внутриутробное состояние ее плода.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Клиническое наблюдательное исследование проведено с учетом соблюдения принципов Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Ed. VN Serov, GT Sukhikh, VN Prilepskaya, VE Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
- Цистит у женщин. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021 [Tsistit u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiyskoi Federatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Инфекция мочевых путей при беременности. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021 [Infektsiia mochevykh putei pri beremennosti. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiyskoi Federatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD000491. DOI:10.1002/14651858.CD000491.pub3
- Denoble A, Reid HW, Krischak M, et al. Bad bugs: antibiotic-resistant bacteriuria in pregnancy and risk of pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol. MFM.* 2022;4(2):100540. DOI:10.1016/j.ajogmf.2021.100540
- Луи Т, Албарилло ФС. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med.* 2022;135(8):e236-44. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.03.015
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего неосложненного цистита при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2022;8:124-30 [Tyutyunnik VL, Mikhailova OI, Kan NE, Mirzabekova DD. An integrated approach to the treatment of chronic recurrent uncomplicated cystitis during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;8:124-30 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.8.124-130
- Галич С.Р. Бессимптомная бактериурия беременных: возможности фитотерапии у антибиотикорезистентных пациенток. *Consilium Medicum Ukraina.* 2014;8(11):9-12 [Galich SR. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: the possibilities of herbal medicine in antibiotic-resistant patients. *Consilium Medicum Ukraina.* 2014;8(11):9-12 (in Ukrainian)].
- Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон® бессимптомной бактериурии у беременных. *Урология.* 2018;3:54-7 [Lokshin KL. Comparative efficacy of standard antibiotic therapy and therapy with Canephron® for asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Urology.* 2018;3:54-7 (in Russian)]. DOI:10.18656/urology.2018.3.54-57
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Бессимптомная бактериурия при беременности: современный подход к терапии. *Акушерство и гинекология.* 2022;11:138-42 [Tyutyunnik VL, Mikhailova OI, Kan NE, Mirzabekova DD. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a modern approach to therapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;11:138-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.11
- Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., и др. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. *Урология.* 2022;6:24-32 [Kulchavenya EV, Neimark AI, Tsukanov AYU, et al. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urology.* 2022;6:24-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.6.00-00
- Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты in vitro: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005 [Avedova TA. Mul'tifunktsional'nost' immunomoduliatora superlimf (kompleks prirodnykh tsitokinov): pryamyie protivobakterial'nyie efekty in vitro: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian)].
- Ильина О.В. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности топической иммунокоррекции в комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2010 [Ilyina OV. Immunopatogeneticheskaiia i klinicheskaiia kharakteristika effektivnosti topicheskoi immunokorreksii v kompleksnom lechenii kandidoznykh vul'vovaginitov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kursk, 2010 (in Russian)].
- Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Юдина С.М., Долгина Е.Н. Суперлимф в комплексном лечении заболеваний уrogenитального тракта. ЦИ «Иммунохелп». М., 2005 [Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Yudina SM, Dolgina EN. Superlimf v kompleksnom lechenii zabolevanii urogenital'nogo trakta. CI "Immunohelp". Moscow, 2005 (in Russian)].
- Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. *Акушерство и гинекология.* 2018;12:42-9 [Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, et al. Improving the tactics of managing pregnant women with cervical dysplasia by correcting indicators of innate immunity. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;12:42-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.12

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки

Е.А. Баклыгина<sup>✉1</sup>, В.В. Пчелинцев<sup>1</sup>, Е.М. Приступа<sup>1</sup>, А.В. Маркин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ РО «Городская клиническая больница №8», Рязань, Россия

## Аннотация

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки. Эндометриозом во всем мире страдают примерно 10% женщин в основном репродуктивного возраста. Частота экстрагенитального эндометриоза составляет 0,3–3,5%. Диагностика эндометриоза передней брюшной стенки сложна и включает в себя анализ клинико-anamnestических данных, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, гистологическое исследование удаленных тканей. В статье приводится описание клинического случая крупного очага экстрагенитального эндометриоза, локализованного в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки у пациентки, имевшей в анамнезе оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Основными клиническими проявлениями данной патологии являлись циклические боли во время менструации и увеличение имевшегося образования в подкожно-жировой клетчатке.

**Ключевые слова:** экстрагенитальный эндометриоз, эндометриоз передней брюшной стенки, кесарево сечение

**Для цитирования:** Баклыгина Е.А., Пчелинцев В.В., Приступа Е.М., Маркин А.В. Эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки. Гинекология. 2023;25(1):112–115. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201877

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

## Endometriosis of the surgical scar of the anterior abdominal wall. Case report

Elena A. Baklygina<sup>✉1</sup>, Vadim V. Pchelintsev<sup>1</sup>, Eugenia M. Pristupa<sup>1</sup>, Aleksey V. Markin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №8, Ryazan, Russia

## Abstract

Endometriosis is the presence of tissue with morphological and functional features similar to endometrium outside the uterine cavity. Endometriosis affects approximately 10% of women worldwide, mostly of reproductive age. The rate of extragenital endometriosis is 0.3–3.5%. Diagnosis of endometriosis of the anterior abdominal wall is complex and includes analysis of clinical and medical history data, ultrasound, magnetic resonance imaging, and histological examination of the removed tissues. The article presents a clinical case of a large lesion of extragenital endometriosis localized in the subcutaneous fat of the anterior abdominal wall in a patient with a history of cesarean section. The main clinical manifestations of this disorder were cyclic pain during menstruation and an enlargement of the existing mass in the subcutaneous fat.

**Keywords:** extragenital endometriosis, anterior abdominal wall endometriosis, cesarean section

**For citation:** Baklygina EA, Pchelintsev VV, Pristupa EM, Markin AV. Endometriosis of the surgical scar of the anterior abdominal wall. Case report. Gynecology. 2023;25(1):112–115. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201877

## Введение

Эндометриоз представляет собой гормонально зависимое хроническое прогрессирующее, довольно часто рецидивирующее заболевание, которое характеризуется ростом эндометриоподобной ткани вне полости матки [1]. Частота встречаемости этой патологии среди женского населения репродуктивного возраста составляет 7–59%, что позволяет ей занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки [2].

В зависимости от локализации поражения выделяют генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Последняя форма встречается гораздо реже, составляя всего до 4,0% [3]. Диагностика и лечение экстрагенитального эндометриоза представляют определенные трудности в связи с тем, что патологическим процессом поражаются органы и ткани, не относящиеся

к органам репродуктивной системы. В зависимости от локализации поражения выделяют генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Последняя форма встречается гораздо реже, составляя всего до 4,0% [3]. Диагностика и лечение экстрагенитального эндометриоза представляют определенные трудности в связи с тем, что патологическим процессом поражаются органы и ткани, не относящиеся

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Баклыгина Елена Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: gnessochka1@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1174-7719

Пчелинцев Вадим Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: obstetr-gyn.ryazgmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4718-628X

Приступа Евгения Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: empristupa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1227-5939

Маркин Алексей Валериевич – врач – акушер-гинеколог, зав. операционным блоком ГБУ РО «ГКБ №8». E-mail: alexdocrzn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5497-5175

<sup>✉</sup>Elena A. Baklygina – Assistant, Pavlov Ryazan State Medical University. E-mail: gnessochka1@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1174-7719

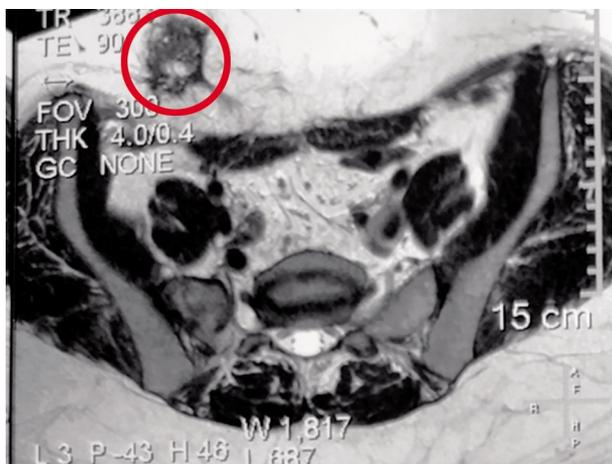
Vadim V. Pchelintsev – Cand. Sci. (Med.), Pavlov Ryazan State Medical University. E-mail: obstetr-gyn.ryazgmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4718-628X

Eugenia M. Pristupa – Cand. Sci. (Med.), Pavlov Ryazan State Medical University. E-mail: empristupa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1227-5939

Aleksey V. Markin – Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital №8. E-mail: alexdocrzn@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5497-5175

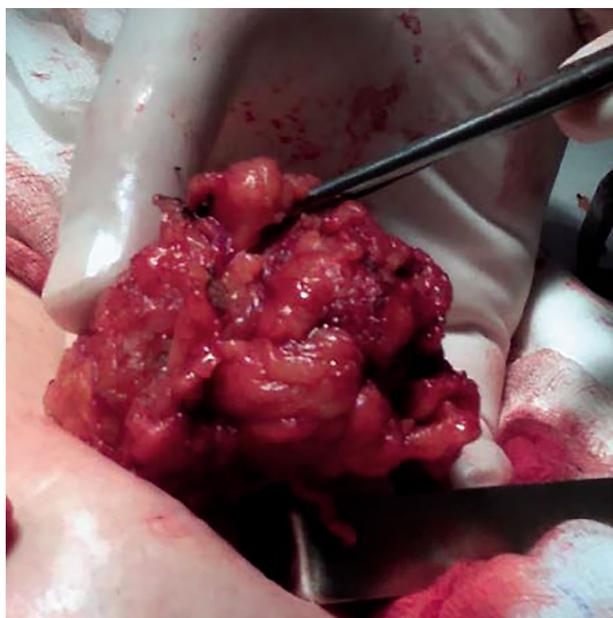
**Рис. 1. Компьютерная томография, показывающая наличие эндометриоидного инфильтрата в подкожно-жировой клетчатке правой подвздошной области (отмечен красным кругом).**

**Fig. 1. Computed tomography showing the endometrioid infiltrate in the subcutaneous fat of the right iliac region (marked with a red circle).**



**Рис. 2. Эндометриоидный инфильтрат размерами 6×5×5 см, локализованный в подкожно-жировой клетчатке, без вовлечения апоневроза.**

**Fig. 2. Endometrioid infiltrate 6×5×5 cm in the subcutaneous fat, without the involvement of the aponeurosis.**



к половой системе и часто расположенные отдаленно от нее (пупок, легкие, плевра, диафрагма, печень, почки, послеоперационный рубец), жалобы при этом неспецифичны, что способствует более частому обращению этих пациенток за помощью к хирургу или другим специалистам [4, 5].

Достаточно распространенной разновидностью является эндометриоз послеоперационного рубца (0,3–3,5%), при этом частота рубцового эндометриоза после гистеротомии составляет 1,08–2%, тогда как после кесарева сечения – 0,03–0,4% [6]. В связи с этим до сих пор представляет интерес изучение причин, механизмов развития, локализации,

диагностики, тактики ведения и объема лечебных мероприятий у женщин с экстрагенитальным эндометриозом [7].

### Клинический случай

За последние 15 лет в гинекологическом отделении ГБУ РО «ГКБ №8» г. Рязань выполнено более 3500 оперативных вмешательств по поводу эндометриоза, при этом только в 6 случаях диагностирована его экстрагенитальная форма. В связи с этим приводим собственное наблюдение эндометриоза передней брюшной стенки.

Пациентка М., 39 лет, обратилась в ГБУ РО «ГКБ №8» г. Рязань в марте 2022 г. с жалобами на наличие объемного образования передней брюшной стенки, его болезненность и увеличение в размерах во время менструации.

**Из анамнеза:** менархе с 12 лет, менструальный цикл не нарушен. В 2012 г. выполнялись лапароскопия, двусторонняя тубэктомия по поводу хронического сальпингита. Имела одну беременность двойней после экстракорпорального оплодотворения, завершившуюся в 2016 г. экстренным кесаревым сечением в срок по поводу поперечного положения одного из плодов. Соматический анамнез отягощен наличием гипертонической болезни II стадии 2-й степени, риск 3, нарушением жирового обмена 1-й степени.

Впервые образование на передней брюшной стенке обнаружено гинекологом при профилактическом медицинском осмотре в 2020 г. Дополнительно консультирована в поликлинике по месту жительства хирургом, расценившим образование как послеоперационную грыжу. Ввиду небольшого размера образования (около 3 см) хирургическое лечение не предлагалось. В течение года пациентка заметила увеличение описанного образования, его резкое увеличение и болезненность во время менструации.

На догоспитальном этапе обследована согласно алгоритму обследования пациентов перед хирургическим лечением. Клинико-лабораторные показатели – в пределах нормы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, малого таза – без патологии. При выполнении УЗИ передней брюшной стенки обнаружено: у правого края рубца в подкожно-жировой клетчатке на границе с апоневрозом гипоехогенное неправильной формы неоднородной структуры за счет гиперэхогенных мелкоочечных и округлых гипоехогенных включений до 4 мм образование размерами 46×33×43 мм. При цветовом доплеровском картировании по периферии образования визуализируются единичные локусы кровотока. Заключение: Эхо-признаки объемного образования мягких тканей передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца.

С целью уточнения генеза данного образования дополнительно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ): в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в правой подвздошной области выявляется образование неоднородного гипо- и гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, пониженного на T1-ВИ, с мелкими кистозными компонентами и нечеткими тяжистыми контурами, размерами 4,8×3,0×3,2 см. Заключение: магнитно-резонансная картина патологического образования в подкожной клетчатке передней брюшной стенки в правой подвздошной области, вероятнее, эндометриоз (рис. 1).

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, телосложение правильное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. На коже передней брюшной стенки имеется послеоперационный рубец (по Пфаннштилю) без особенностей. Справа над рубцом определяется округлое образование размерами 5×4×4 см, ограниченно подвижное, чувствительное при пальпации.

С учетом клинической картины, данных анамнеза, УЗИ, МРТ, объективного осмотра пациентке выставлен диагноз – «эндометриоз послеоперационного рубца передней брюшной стенки».

В плановом порядке пациентка прооперирована.

#### **Описание операции**

В асептических условиях выполнено иссечение 1/2 кожного послеоперационного рубца. После рассечения подкожно-жировой клетчатки визуализирован эндометриоидный инфильтрат размерами 6×5×5 см, плотной консистенции, не имеющий четкой капсулы, большая часть которого расположена над рубцом справа (рис. 2). Апоневроз интактен.

Выполнено радикальное иссечение эндометриоидного инфильтрата в пределах здоровых тканей. Рана передней брюшной стенки ушита отдельными швами.

#### **Гистологическое исследование операционного материала**

Макпрепарат представлен плотно-эластичным образованием округлой формы, розово-коричневого цвета, размерами 6,0×5,0×5,0 см (рис. 3). На разрезе имеются фрагменты с геморрагическими участками и различной величины (1–10 мм) кистозными полостями (рис. 4).

Микроскопически операционный материал представлен видоизмененной жировой и фиброзной тканями, в которых определяются гетеротопические очаги цитогенной стромы и эндометриоподобного однослойного цилиндрического эпителия со слабой секреторной активностью с перифокальной лимфоплазмозитарной инфильтрацией.

Гистологическое заключение: эндометриоз подкожно-жировой клетчатки.

Послеоперационный период протекал гладко, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача акушера-гинеколога по месту жительства. С противорецидивной целью назначен диногест по 2 мг в непрерывном режиме на 6 мес.

#### **Обсуждение**

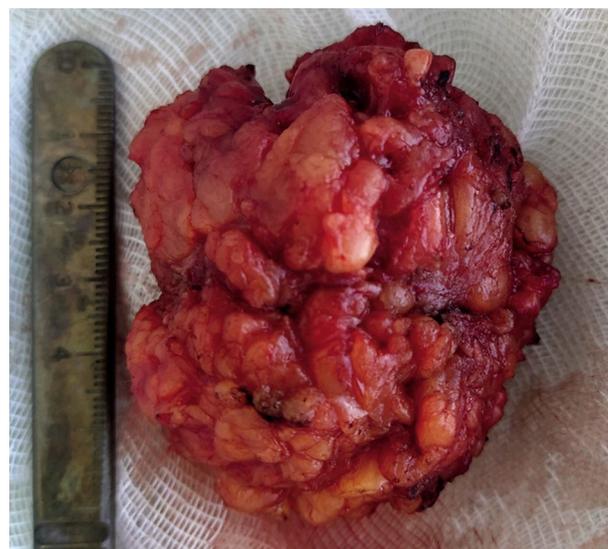
Представленный клинический случай свидетельствует в пользу редкой встречаемости эндометриоидного поражения послеоперационного рубца передней брюшной стенки. По-видимому, предрасполагающим фоном для такой изолированной формы экстрагенитального эндометриоза стала иммуносупрессия при беременности, а непосредственным разрешающим фактором явилась операционная травма (кесарево сечение), которые создали благоприятные условия для имплантации клеточных элементов эндометрия в нетипичном месте.

Визуальные и клинические проявления заболевания появились только спустя почти 4 года, что обусловлено дальнейшим ростом патологического очага лишь при восстановлении менструальной функции, а значит и периодической эстрогенной насыщенности женского организма после беременности и периода лактации.

Своевременная диагностика данного заболевания вызывает значительные трудности, особенно смежными специалистами. Это объясняется достаточно широким дифференциально-диагностическим ареалом, в который входят послеоперационная или паховая грыжи, липома, шовная гранулема и т.д. Но принадлежность к женскому полу, анализ анамнестических данных, представление об объеме предшествовавшего оперативного вмешательства, характер роста образования, наличие четкой взаимосвязи клинических проявлений с менструальным циклом позволяют

**Рис. 3. Очаг эндометриоза передней брюшной стенки.**

**Fig. 3. Endometriosis lesion in the anterior abdominal wall.**



**Рис. 4. Очаг эндометриоза передней брюшной стенки (на разрезе).**

**Fig. 4. Endometriosis lesion in the anterior abdominal wall (cross section).**



предположить гинекологическую специфичность имеющегося процесса в описанном клиническом наблюдении. Анамнез и физикальное обследование пациентки выявили классическую картину эндометриоза передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца: пальпируемое образование, четкая взаимосвязь его болезненности с фазой менструального цикла, предшествующий разрез при кесаревом сечении.

Дополнительными методами визуальной диагностики, уточняющими локализацию, распространенность и взаимодействие патологического очага с другими тканями, позволяющими планировать показания и объем оперативного вмешательства, выступают УЗИ, компьютерная

томография и МРТ [2]. В нашем случае применялось два взаимодополняющих неинвазивных исследования: достаточно специфичное, экономичное и простое в использовании ультразвуковое сканирование выявило гипэхогенный гетерогенной структуры очаг в передней брюшной стенке с признаками васкуляризации, а МРТ подтвердило неоднородность образования за счет мелкокистозного строения и степень отграничения от окружающих структур. Интерпретация этих данных с учетом клинической картины позволила поставить правильный диагноз.

Однако «золотым стандартом» в инструментальной диагностике эндометриоза являются лапароскопия/лапаротомия и гистологическое исследование операционного материала. У данной пациентки хирургическое вмешательство в объеме иссечения патологического очага в пределах здоровых тканей выполнило роль диагностического и радикального лечебного мероприятия. Несмотря на крупные размеры образования, его длительное существование, инфильтративный процесс отграничен лишь в подкожно-жировой клетчатке, что не потребовало пластики передней брюшной стенки. При этом стало возможным обязательное подтверждение окончательного диагноза гистологическим методом, заключение которого явилось основным критерием для последующего назначения противорецидивной гормональной терапии с выбором препарата из соответствующей группы и определения длительности ее применения.

### Заключение

Таким образом, эндометриоз передней брюшной стенки, являясь очень редким заболеванием, всегда должен входить в состав диагностического поиска при наличии объемных образований мягких тканей в области послеоперационного рубца и циклического болевого синдрома в их проекции у женщин, имевших в анамнезе оперативное вмешательство на органах половой системы, особенно сопровождавшееся вскрытием полости матки. Современная тактика ведения таких пациенток включает в себя хирургическое вмешательство в объеме максимально полного удаления патологических очагов и обязательную послеоперационную противорецидивную гормональную терапию, блокирующую циклические процессы в женском организме.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.А. Баклыгина – разработка концепции и дизайна, анализ полученных данных, написание текста; В.В. Пчелинцев – разработка концепции и дизайна, редактирование; Е.М. Приступа – обзор публикаций; А.В. Маркин – концепция литературного обзора, редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. EA Baklygina – conceptualisation and design, analysis of the data obtained, text writing; VV Pchelintsev – conceptualisation and design, editing; EM Pristupa – review of publications; AV Markin – concept of literary review, editing.

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

### Литература/References

- Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:3-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:16-24. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izd. Pod red. VN Serova, GT Suchich. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
- Клинические рекомендации «Эндометриоз». М.: РОАГ, 2020 [Klinicheskie rekomendatsii "Endometrioz". Moscow: ROAG, 2020 (in Russian)].
- Cozzolino M, Coccia ME, Lazzeri G, et al. Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(3):170-5. DOI:10.1055/s-0039-1679879
- Tangri MK, Lele P, Bal H, et al. Scar endometriosis: a series of 3 cases. *Med J Armed Forces India.* 2016;72(Suppl. 1):S185-8. DOI:10.1016/j.mjafi.2016.07.002
- 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: 05.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Возможности использования терлипрессина в акушерско-гинекологической практике: на примере случая неразвивающейся беременности позднего срока, осложненной кровотечением

В.Б. Цхай<sup>1-3</sup>, П.К. Яметов<sup>1,4</sup>, Ю.С. Распопин<sup>1,2</sup>, Н.М. Яметова<sup>1</sup>, Г.Н. Полстяная<sup>1</sup>, Д.А. Рябинин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

<sup>4</sup>КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №1», Красноярск, Россия

## Аннотация

Результаты немногочисленных многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что профилактическое введение вазопрессина при акушерских и гинекологических оперативных вмешательствах в значительной степени безопасно и коррелирует с существенным снижением интраоперационной кровопотери. В данной статье представлен анализ современных научных публикаций, описывающих применение вазопрессина в акушерско-гинекологической практике с оценкой его эффективности в зависимости от дозы и пути введения. На примере собственного клинического случая продемонстрировано, что препараты с вазопрессорным эффектом, в частности терлипрессин, у пациентки с маточным кровотечением после позднего индуцированного выкидыша позволили получить хороший гемостатический эффект и избежать необходимости использовать дополнительные методы хирургического гемостаза.

**Ключевые слова:** кровотечение, поздний аборт, медикаментозный гемостаз, вазопрессин, терлипрессин

**Для цитирования:** Цхай В.Б., Яметов П.К., Распопин Ю.С., Яметова Н.М., Полстяная Г.Н., Рябинин Д.А. Возможности использования терлипрессина в акушерско-гинекологической практике: на примере случая неразвивающейся беременности позднего срока, осложненной кровотечением. Гинекология. 2023;25(1):116–120. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202116

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## Terlipressin in obstetric and gynecological practice: a case of a missed miscarriage in late pregnancy complicated by bleeding. Case report

Vitaly B. Tskhay<sup>1-3</sup>, Pavel K. Yametov<sup>1,4</sup>, Yuriy S. Raspopin<sup>1,2</sup>, Natalia M. Yametova<sup>1</sup>, Galina N. Polstyanaya<sup>1</sup>, Daniil A. Ryabinin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>4</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

A few randomized multicenter studies indicate that prophylactic vasopressin in obstetric and gynecological surgeries is mainly safe and associated with a significant reduction in intraoperative blood loss. This article reviews recent scientific papers describing the use of vasopressin in obstetric and gynecological practice with an assessment of its effectiveness depending on the dose and route of administration. We present a clinical case demonstrating that drugs with a vasopressor effect, in particular terlipressin, in a patient with uterine bleeding after a late induced miscarriage allowed to obtain an excellent hemostatic effect and avoid the need for additional methods of surgical hemostasis.

**Keywords:** bleeding, late abortion, drug hemostasis, vasopressin, terlipressin

**For citation:** Tskhay VB, Yametov PK, Raspopin YuS, Yametova NM, Polstyanaya GN, Ryabinin DA. Terlipressin in obstetric and gynecological practice: a case of a missed miscarriage in late pregnancy complicated by bleeding. Case report. Gynecology. 2023;25(1):116–120. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202116

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Цхай Виталий Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач – акушер-гинеколог КГБУЗ КККЦОМД, науч. рук. акушерско-гинекологической службы ФГБУ ФСНКЦ, E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Яметов Павел Константинович – ассистент каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зам. глав. врача КГБУЗ «КМРД №1». E-mail: mail.rurwap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-185X

<sup>✉</sup>Vitaly B. Tskhay – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, Federal Siberian Research Clinical Center. E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Pavel K. Yametov – Assistant, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital №1. E-mail: mail.rurwap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-185X

**П**отеря беременности включает самопроизвольный аборт (выкидыш), обычно определяемый как потеря плода до 22 нед беременности и мертворождение, определяемое как потеря плода после 22 нед. Потеря беременности является наиболее серьезным неблагоприятным гестационным исходом, но понимание причины смерти плода ограничено [1]. Самопроизвольный аборт считается наиболее распространенным и тяжелым осложнением на ранних сроках, его частота составляет 17–22% от всех зарегистрированных беременностей [2].

В настоящее время проблема неразвивающейся беременности приобретает все большую актуальность для врачей – акушеров-гинекологов. Так, по данным общенационального регистра Финляндии, доля неразвивающихся беременностей увеличилась за 1998–2016 гг. с 30,3 до 38,8%, при этом доля выкидышей у нерожавших женщин увеличилась с 43,7 до 49,6% [3].

Поздние выкидыши во II триместре могут быть связаны с истмико-цервикальной недостаточностью, врожденными аномалиями матки, аномалиями развития плода и плаценты, а также с инфекцией [4, 5]. Считается, что во многих случаях замершая беременность во II триместре связана сразу с несколькими факторами, и даже при тщательном расследовании этиология остается необъяснимой, по крайней мере у 50% пациенток [6].

В исследовании G. Garofalo и соавт. показано, что частота осложнений для матери при прерывании беременности во II триместре, таких как кровотечение, переливание крови, повторное выскабливание полости матки и инфекции, значительно выше, чем в I триместре [7]. Патологическая кровопотеря является нередким осложнением при прерывании беременности во II триместре хирургическим способом с использованием кюретажа [8, 9].

Несмотря на актуальность проблемы и пристальное внимание научного сообщества к вопросам интенсивной терапии акушерских кровотечений, остается ряд нерешенных проблем. Во-первых, агрессивное и не всегда оправданное использование препаратов крови, особенно свежезамороженной плазмы. Во-вторых, неверная оценка возможных осложнений, таких как гипотермия, гемодилюция на фоне сверхмассивной инфузионной терапии и, конечно же, гипокоагуляция. Последние исследования показали возросший интерес к применению антитромботических препаратов у пациенток с акушерскими кровотечениями [10]. Остается актуальным поиск новых методов и медикаментозных препаратов для борьбы с массивными акушерскими кровотечениями.

В последнее время появились сообщения, что терлипрессин показал эффективность в профилактике послеродовых кровотечений в группе высокого риска. Препарат представляет собой синтетический аналог вазопрессина, вызывающий сужение сосудов с последующим уменьшением кровопотери во время абдоминальных операций [11–13]. Усиливая тонус гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, терлипрессин также воздействует на гладкую мускулатуру матки, активизируя сократительную способность миометрия.

Благодаря сосудосуживающему действию вазопрессина его уже относительно давно и широко используют в зарубежной практике для снижения интраоперационной кровопотери при гинекологических операциях: абдоминальной и лапароскопической миомэктомии [13, 14], робот-ассистированной лапароскопической миомэктомии [15], гистероскопической миомэктомии [16], вагинальной и лапароскопической гистерэктомии [17–19].

В 2020 г. впервые в отечественной литературе опубликованы результаты местного применения терлипрессина при операциях кесарева сечения. Показано, что при использовании малых доз (0,2 и 0,4 мл) снижается объем интраоперационной кровопотери и уменьшается частота трансфузий препаратов крови [20].

Опубликованные в 2021–2022 гг. результаты многоцентрового когортного исследования показали, что терлипрессин может снизить объем кровопотери у женщин из группы высокого риска развития послеродового кровотечения, а также сократить количество гистерэктоми и релапаротомий [21, 22]. Кроме того, установлена безопасность терлипрессина, в том числе у женщин с артериальной гипертензией и преэклампсией, несмотря на то что он является мощным вазоактивным препаратом.

Оценивая влияние терлипрессина на системную гемодинамику при местном применении во время операции кесарева сечения, авторы не обнаружили значительных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые могут осложнить течение операции или исход родов. Это подтверждает безопасность профилактического интраоперационного применения данного препарата [21, 22].

Все ранее опубликованные данные успешного применения терлипрессина в акушерской практике основывались на результатах его местного введения непосредственно в матку во время операции кесарева сечения. В данной статье мы представляем случай успешного местного применения терлипрессина для обеспечения надежного гемостаза при кровотечении у пациентки с поздним выкидышем.

**Распопин Юрий Святославович** – ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. отд.-нием анестезиологии-реанимации №2 КГБУЗ КККЦОМД. E-mail: oar24@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5550-1628

**Яметова Наталья Михайловна** – ассистент каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tejrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6097-1496

**Полстяная Галина Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: g.polstianaia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2974-3196

**Рябинин Даниил Александрович** – зав. отд.-нием анестезиологии-реанимации КГБУЗ «КМРД №1». E-mail: ppdan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6764-1134

**Yuriy S. Raspopin** – Assistant, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health. E-mail: oar24@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5550-1628

**Natalia M. Yametova** – Assistant, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tejrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6097-1496

**Galina N. Polstyanaya** – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: g.polstianaia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2974-3196

**Daniil A. Ryabinin** – Department Head, Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital №1. E-mail: ppdan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6764-1134

### Собственное клиническое наблюдение

В течение последних 2 лет в КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №1» (учреждение 2-й группы) в качестве препарата офф-лейбл в особо тяжелых случаях маточного кровотечения в комплексе с гемостатическими и утеротоническими препаратами стали применять терлипрессин. За этот период у 4 пациенток с самопроизвольным выкидышем, осложненным обильным маточным кровотечением, у которых не удавалось добиться надежного гемостаза при использовании общепринятого алгоритма действий, дополнительное применение терлипрессина позволило получить хороший гемостатический эффект. На представленном клиническом примере мы продемонстрировали эффективность терлипрессина в качестве медикаментозного метода борьбы с кровотечением во время инструментальной ревизии полости матки по поводу позднего индуцированного выкидыша вследствие неразвивающейся беременности при сроке 21 нед.

Пациентка К., 42 года, поступила в гинекологическое отделение КГБУЗ «КМРД №1» с жалобами на тянущие боли внизу живота. В анамнезе: привычное невынашивание и вторичное бесплодие. Настоящая беременность – четвертая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Во время беременности пациентка наблюдалась в женской консультации, с ранних сроков получала микроинтированный прогестерон интравагинально, на момент поступления в стационар – в дозе 400 мг. По результатам очередного ультразвукового скринингового исследования, проведенного накануне госпитализации, диагностирована неразвивающаяся беременность. Менструация с 12 лет, регулярная, безболезненная, выделения скудные, по 3 дня, через 28 дней. Соматический анамнез: гипертоническая болезнь в течение последних 2 лет, медикаментозная компенсация достигнута приемом метилдопы.

С учетом неразвивающейся беременности позднего срока (21 нед) в отделении проведен курс медикаментозного прерывания по традиционной схеме – мифепристон (в дозе 200 мг) с последующим назначением мизопростола через 24 ч (в дозе 800 мкг). В результате произошел индуцированный выкидыш мертвым плодом мужского пола с начинающимися признаками аутолиза, массой 250 грамм, длиной 19 см.

После извлечения мертвого плода в связи с отсутствием признаков самостоятельного отделения плаценты произведено инструментальное удаление последа и ревизия полости матки. Абортчангом удалена плацента 12×10×1,5 см. Вакуум-эксхолеатором №12 произведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. Получено обильное содержимое в виде остатков плацентарной ткани, фрагментов плодных оболочек и сгустков крови. Материал направлен на патогистологическое исследование. После опорожнения матка плохо сокращалась, при пальпации – дряблая, из матки одновременно выделилось 400 мл жидкой крови.

В связи с развитием маточного кровотечения для достижения гемостаза поэтапно вводили лекарственные препараты: внутривенно 0,9% натрия хлорид – 1250 мл, 5 ЕД окситоцина, 1,0 г транексамовой кислоты, ректально 800 мкг мизопростола. Должного гемостатического эффекта не получено, кровотечение жидкой кровью со сгустками продолжалось и достигло 800 мл.

С учетом продолжающегося маточного кровотечения и отсутствия эффекта терапии принято решение о введении реместипа (терлипрессин) в дозе, предусмотренной инструкцией к препарату, – 400 мкг на 10 мл физиологического раствора парацервикально (на 3 и 9-й ч). После этого матка хорошо сократилась, кровотечение удалось остановить. Наблюдение за

пациенткой в условиях операционной продолжалось 60 мин. Общая кровопотеря – 900 мл. По результатам ультразвукового исследования матки, проведенного сразу после операции, патологических изменений не выявлено: полость матки линейной формы, шириной до 8 мм.

По данным лабораторного исследования, произошло снижение уровня гемоглобина со 131 до 84 г/л, что не потребовало переливания препаратов или компонентов крови. На следующие сутки после повторного лабораторного исследования назначен медикаментозный препарат трехвалентного железа. На фоне инфузионной терапии полиионными растворами показатели гемодинамики оставались стабильными, среднее артериальное давление не опускалось ниже 70 мм рт. ст. и шоковый индекс не превышал 0,8, что не потребовало инотропной поддержки.

Проводили контроль показателей системы гемостаза, таких как активированное частичное тромбопластиновое время, составившее 34 с, международное нормализованное отношение – 1,1, уровень фибриногена – 2,2 г/л и тромбоцитов – 141 тыс./1 мкл крови. Данные показатели не выходили за референсные значения, поэтому переливания препаратов свертывания крови и свежесмороженной плазмы не понадобилось. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию (2 г/сут цефтриаксона внутримышечно).

Заключение гистологического исследования: морфологическая картина плаценты с признаками хронической плацентарной недостаточности, что может иметь место при неразвивающейся беременности. Очаговый серозно-гнойный базально-париетальный децидуит. На 4-е сутки после выкидыша пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

### Обсуждение

Согласно литературным данным использовать терлипрессин в акушерско-гинекологической практике возможно как для системного воздействия путем внутривенного введения [15, 21, 22], так и для местного эффекта – непосредственно в мышцу матки [23, 24] или интрацервикально [16, 17].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что как разведенные, так и концентрированные растворы вазопрессина, в которых используются одинаковые дозы препарата, демонстрируют сопоставимую безопасность и переносимость, однако вазопрессин в больших дозах не уменьшает объем кровопотери [25].

По данным систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, опубликованного в 2022 г., вазопрессин по сравнению с обычным физиологическим раствором значительно уменьшал предполагаемую интраоперационную кровопотерю при гинекологических вмешательствах. Кроме того, он был безопасным и не коррелировал с увеличением частоты послеоперационных лихорадочных состояний и инфекционных осложнений [19].

Заслуживают особого внимания результаты двойного слепого рандомизированного исследования, опубликованного в журнале *The Lancet* в 1985 г., в котором сравнивали влияние парацервикальной инъекции вазопрессина и плацебо на кровопотерю при инструментальном аборте во II триместре беременности. Авторы установили, что вазопрессин значительно уменьшал кровопотерю, при этом клинический эффект был более выражен по мере увеличения срока беременности [26].

Об эффективности и безопасности профилактического введения вазопрессина сообщается еще в одном системати-

ческом обзоре и метаанализе 11 контролируемых исследований, опубликованном в 2022 г. Его применение в значительной степени безопасно и коррелирует со значительным снижением интраоперационной кровопотери и сопутствующих заболеваний по сравнению с пассивным контролем, а также с отсутствием побочных эффектов, в частности сердечно-сосудистых. Тем не менее авторы полагают, что выводы следует интерпретировать с осторожностью из-за недостаточно высокого качества доказательств и существенных различий в используемых дозах в разных исследованиях [23].

Применение терлипрессина в представленном нами случае не противоречило инструкции по медицинскому применению, согласно которой показаниями являются кровотечения во время хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, маточные кровотечения, в том числе при родах и прерывании беременности. Во время гинекологических операций препарат вводят пара- или интрацервикально (400 мкг растворяют в 10 мл физиологического раствора), а при необходимости дозу увеличивают или вводят повторно. Способ применения и оптимальный режим дозирования определяет врач. Ввиду того что применение терлипрессина не предусмотрено в отечественных клинических рекомендациях, его назначение осуществлялось документально оформленным коллегиальным решением врачей и подписанием добровольного информированного согласия пациентки.

### Заключение

В приведенном клиническом случае однократное парацервикальное введение терлипрессина в указанной дозировке при гипотоническом кровотечении после произошедшего позднего индуцированного выкидыша позволило получить хороший гемостатический эффект, снизить объем кровопотери, избежать гистерэктомии и использования

дополнительных методов хирургического гемостаза. Наш собственный опыт применения терлипрессина в акушерско-гинекологической практике позволяет констатировать, что в качестве препарата офф-лейбл он является эффективным средством достижения надежного гемостаза при комплексном использовании с другими общепринятыми медикаментозными препаратами.

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

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

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

- Grippio A, Zhang J, Chu L, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Rev Environ Health*. 2018;33(3):247-64. DOI:10.1515/revh-2017-0033
- García-Enguידanos A, Calle ME, Valero J, et al. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(2):111-9. DOI:10.1016/s0301-2115(01)00613-3
- Linnakaari R, Helle N, Mentula M, et al. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage-nationwide register-study in Finland, 1998–2016. *Hum Reprod*. 2019;34(11):2120-8. DOI:10.1093/humrep/dez211
- Nelson DB, Bellamy S, Nachamkin I, et al. First trimester bacterial vaginosis, individual microorganism levels, and risk of second trimester pregnancy loss among urban women. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1396-403. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.01.035
- Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(12):1383-90. DOI:10.1111/aogs.13027
- McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):87-102. DOI:10.1016/j.ogc.2013.10.007
- Garofalo G, Garofalo A, Sochirca O, et al. Maternal outcomes in first and second trimester termination of pregnancy: which are the risk factors? *J Perinat Med*. 2018;46(4):373-8. DOI:10.1515/jpm-2017-0106
- Jacques L, Heinlein M, Ralph J, et al. Complication rates of dilation and evacuation and labor induction in second-trimester abortion for fetal indications: A retrospective cohort study. *Contraception*. 2020;102(2):83-6. DOI:10.1016/j.contraception.2020.04.018
- Grossman D, Blanchard K, Blumenthal P. Complications after second trimester surgical and medical abortion. *Reprod Health Matters*. 2008;16(31 Suppl.):173-82. DOI:10.1016/S0968-8080(08)31379-2
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):76.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2015.02.023
- Zhou X, Tripathi D, Song T, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13437. DOI:10.1097/MD.00000000000013437
- Abbas MS, Mohamed KS, Ibrahim OA, et al. Effects of terlipressin infusion on blood loss and transfusion needs during liver resection: A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(1):34-9. DOI:10.1111/aas.13226
- Rouholamin S, Hashemi M, Haghshenas S. The Effect of Vasopressin during Hysteroscopic Myomectomy in Patients with Submucosal Myoma: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res*. 2021;10:22. DOI:10.4103/abr.abr\_70\_20
- Song T, Kim MK, Kim M-L, et al. Use of vasopressin vs epinephrine to reduce haemorrhage during myomectomy: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:177-81. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.10.003
- Lee EJ, Park SJ, Kim Y, et al. Effect and safety of diluted vasopressin injection on bleeding during robot-assisted laparoscopic myomectomy: a protocol for a randomised controlled pilot trial. *BMJ Open*. 2022;12(9):e056145. DOI:10.1136/bmjopen-2021-056145
- Wong ASW, Cheung CW, Yeung SW, et al. Transcervical intralesional vasopressin injection compared with placebo in hysteroscopic myomectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):897-903. DOI:10.1097/AOG.0000000000000515
- Ascher-Walsh CJ, Capes T, Smith J, Michels A. Cervical vasopressin compared with no premedication and blood loss during vaginal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):313-8. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181954c44
- Ghomi A, Makhlof F, Kasturi S, Einarsson JI. Intramyometrial injection of vasopressin in laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(2):197-201. DOI:10.1016/j.jmig.2007.12.002
- Hafidh B, Latifah HM, Gari A, et al. Vasopressin to Control Blood Loss during Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(3):355-64.e2. DOI:10.1016/j.jmig.2021.10.003
- Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Кононова Е.С., и др. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(4):78-84 [Aleksandrovich YuS, Rostovtsev AV, Kononova ES, et al. Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(4):78-84 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84
- Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть I. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):11-20 [Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part I. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):11-20 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-1-11-20
- Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):26-32 [Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part II. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):26-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-2-26-32
- Alomar O, Abu-Zaid A, Jamjoom MZ, et al. Prophylactic vasopressin to reduce intraoperative blood loss and associated morbidities during myomectomy: A systematic review and meta-analysis of 11 controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022;51(10):102485. DOI:10.1016/j.jogoh.2022.102485
- Protopapas A, Giannoulis G, Chatzipapas I, et al. Vasopressin during Laparoscopic Myomectomy: Does It Really Extend Its Limits? *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(3):441-9. DOI:10.1016/j.jmig.2018.05.011
- Cohen SL, Senapati S, Gargiulo AR, et al. Dilute versus concentrated vasopressin administration during laparoscopic myomectomy: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017;124(2):262-8. DOI:10.1111/1471-0528.14179
- Schulz KF, Grimes DA, Christensen DD. Vasopressin reduces blood loss from second trimester dilatation and evacuation abortion. *Lancet*. 1985;2(8451):353-6. DOI:10.1016/s0140-6736(85)92496-1

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.01.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU