

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

CONSILIUM
MEDICUM

№4 | TOM. 26 | 2024
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

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

25 лет

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

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

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

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 18 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Дарья Головня
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
d.golovnia@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Маргарита Капелович

Литературный
редактор-корректор:
Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва,
Варшавское ш., д. 28А



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

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Daria Golovnya
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)
d.golovnia@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Совершенная молекула для гормональной контрацепции: предпочтения эстетрола**
Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина 304
- Гормональная контрацепция у женщин с синдромом поликистозных яичников: контрацептивные и неконтрацептивные эффекты. Клиническая лекция**
О.А. Пустотина 311
- Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза**
Н.М. Подзолкова, И.Е. Фадеев, Р.Э. Кузнецов, Т.Н. Полётова 318
- Тазовые дисфункции у женщин как следствие анатомо-функциональных изменений тазового дна во время беременности и отражение адаптации к родам**
А.А. Безменко, А.С. Староверова 326

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка эффективности применения пептидно-цитокинового препарата в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита**
Е.А. Росюк 331
- Терапия миомы матки: фокус на рецептивность эндометрия**
Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, В.М. Гомзикова, Ю.А. Сорокин, Э.Т. Хатагова, А.Р. Аллахвердиева, М.А. Ольховская 339
- Значение компонентов системы комплемента при эндометриозах яичников**
А.В. Чижова, Е.В. Кудрявцева, Л.Г. Полушина, М.А. Копенкин 345
- Оптимизация тактики ведения беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19**
И.В. Медянникова, Ю.Ч. Куклис, И.В. Савельева, Г.Б. Безнощенко, Е.Г. Галаянская, О.Ю. Цыганкова, Г.В. Кривчик, Е.А. Бухарова, Н.В. Носова, П.В. Давыдов 350
- Способ хирургической коррекции генитального пролапса в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки у пациенток репродуктивного возраста**
А.Х. Каранашева, Ю.Э. Доброхотова 358

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Асимметричное увеличение больших половых губ в детском возрасте. Серия клинических случаев**
З.К. Батырова, З.Х. Кумыкова, Е.В. Уварова, А.С. Бадлаева, А.В. Асатурова, П.В. Кулабухова, Ф.Ш. Мамедова, В.Д. Чупрынин, И.А. Яговкина 363

CONTENTS

REVIEWS

- The perfect molecule for hormonal contraception: Estetrol benefits**
Elena A. Gorbunova, Inna A. Apolikhina 304
- Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Contraceptive and non-contraceptive effects. A clinical lecture**
Olga A. Pustotina 311
- Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease**
Natalia M. Podzolkova, Igor E. Fadeev, Roman E. Kuznetsov, Tatiana N. Poletova 318
- Pelvic dysfunction in women as a consequence of anatomical and functional changes of the pelvic floor during pregnancy and a reflection of adaptation to childbirth**
Aleksandr A. Bezmenko, Anna S. Staroverova 326

ORIGINAL ARTICLES

- Evaluation of the effectiveness of a peptide-cytokine agent in the complex therapy of recurrent candidal vulvovaginitis**
Elena A. Rosyuk 331
- Treatment of uterine fibroid: focus on endometrial receptivity. A pilot randomized prospective study**
Yulia E. Dobrokhotova, Irina A. Lapina, Valeriia M. Gomzikova, Yury A. Sorokin, Eleonora T. Khatagova, Ayshan R. Allahverdieva, Mariya A. Olkhovskaya 339
- Importance of complement system components in ovarian endometriomas. A comparative cohort study**
Anna V. Chizhova, Elena V. Kudryavtseva, Larisa G. Polushina, Maksim A. Kopenkin 345
- Optimization of the management of pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection: An open prospective cross-sectional study**
Irina V. Medyannikova, Yuliya Ch. Kuklis, Irina V. Savelyeva, Galina B. Beznoshchenko, Elena G. Galyanskaya, Olga Yu. Tsygankova, Galina V. Krivchik, Elena A. Bukharova, Natalya V. Nosova, Pavel V. Davidov 350
- A method of surgical correction of genital prolapse in combination with elongation and cicatricial deformation of the cervix in patients of reproductive age. A retrospective study**
Albina Kh. Karanaseva, Yulia E. Dobrokhotova 358

CASE REPORT

- Asymmetrical labium majus enlargement (CALME) in childhood: A series of clinical cases**
Zalina K. Batyrova, Zaira Kh. Kymykova, Elena V. Uvarova, Alina S. Badlaeva, Aleksandra V. Asaturova, Polina V. Kulabukhova, Fatima Sh. Mamedova, Vladimir D. Chuprynin, Irina A. Yagovkina 363

Совершенная молекула для гормональной контрацепции: предпочтения эстетрола

Е.А. Горбунова¹, И.А. Аполихина^{✉1,2}

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

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

Аннотация

Статья посвящена исследованию применения эстетрола (Е4) в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и его различным эффектам в организме. Несмотря на быстрое восстановление фертильности после отмены КОК, их популярность снижается из-за негативных побочных эффектов, таких как прибавка массы тела, изменение настроения, плохой контроль менструального цикла, масталгия. В ответ на это изучается потенциал естественного фетального эстрогена Е4, который отличается высокой биодоступностью и низким риском метаболических последствий. Анализируемые данные указывают на то, что Е4 может снизить риск развития рака молочной железы, так как его действие приводит к меньшей пролиферации клеток молочной железы по сравнению с другими эстрогенами. На фоне приема Е4 минимизирован риск венозной тромбоэмболии и наблюдается меньшее воздействие на печеночные ферменты, что сказывается на качестве сексуальной жизни и открывает возможность назначать КОК с Е4 женщинам, получающим постоянно другие лекарственные препараты – статины, антиретровирусные, противосудорожные. Статья подчеркивает многообещающие результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность КОК на основе Е4, показывающих высокий уровень удовлетворенности женщин. Клиническое применение КОК с Е4 может улучшить качество жизни, устраняя негативные последствия, связанные с сексуальной функцией, и обеспечивая высокий контроль над менструальным циклом. Необходимы дальнейшие исследования влияния КОК с Е4 на психоэмоциональное состояние и качество сексуальной жизни женщин, а также возможных лечебных эффектов от КОК с Е4, что позволит индивидуализировать подход к контрацепции и обеспечивать женщинам более безопасные и эффективные ее варианты.

Ключевые слова: эстетрол, либидо, половое влечение, этинилэстрадиол, комбинированные гормональные контрацептивы, гормональная контрацепция, эстрадиола валерат, эстрадиол, рак молочной железы, эндометриоз

Для цитирования: Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Совершенная молекула для гормональной контрацепции: предпочтения эстетрола. Гинекология. 2024;26(4):304–310. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203070

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The perfect molecule for hormonal contraception: Estetrol benefits. A review

Elena A. Gorbunova¹, Inna A. Apolikhina^{✉1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article addresses studies of estetrol (E4) use as part of combined oral contraceptives (COCs) and its various effects on the body. Despite the rapid recovery of fertility after discontinuation of COCs, their popularity is declining due to adverse side effects such as weight gain, mood changes, poor menstrual control, and mastalgia. Therefore, the potential of the natural fetal estrogen E4, with high bioavailability and low risk of metabolic sequelae, is being studied. The data analyzed suggest that E4 may reduce the risk of breast cancer, as it induces less breast cell proliferation compared to other estrogens. During E4 therapy, the risk of venous thromboembolism is minimized, and there is less impact on hepatic enzymes, which improves the quality of sexual life and opens up the opportunities of prescribing COCs with E4 to women who are continuously receiving other drugs – statins, antiretroviral agents, or anticonvulsants. The article highlights promising results from clinical studies that confirm the efficacy of E4-based COCs, showing high levels of patient satisfaction. Clinical use of COCs with E4 can improve quality of life by eliminating the adverse effects associated with sexual function and providing high control over the menstrual cycle. Further research is needed on the impact of COCs with E4 on the psycho-emotional state and quality of women's sexual life, as well as the possible therapeutic effects of E4-based COCs, which will individualize the approach to contraception and provide women with safer and more effective options.

Keywords: estetrol, libido, sexual desire, ethinyl estradiol, combined hormonal contraceptives, hormonal contraception, estradiol valerate, estradiol, breast cancer, endometriosis

For citation: Gorbunova EA, Apolikhina IA. The perfect molecule for hormonal contraception: Estetrol benefits. A review. Gynecology. 2024;26(4):304–310.

DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203070

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аполихина Инна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Горбунова Елена Алексеевна – врач – акушер-гинеколог, физиотерапевт, науч. сотр. отд.-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Inna A. Apolikhina** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4581-6295

Elena A. Gorbunova – obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-4723-4299

Введение

После прекращения приема всех видов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) происходит быстрое восстановление фертильности, и уже в течение 1-го года после отмены их приема частота беременности достигает 95% [1]. Согласно отчету Организации Объединенных Наций в 2019 г. только 151 млн женщин во всем мире использовали КОК в качестве обратимой формы контрацепции [2].

Почему же, несмотря на очевидные преимущества и удобства, КОК не так популярны, как могли бы быть? Примерно 64–72% женщин, использовавших гормональные методы контрацепции, такие как КОК или имплантаты, сообщили, что побочные эффекты от их применения становятся главной причиной отказа от гормональных методов предохранения от беременности [3]. Если провести оценку побочных эффектов от приема современных КОК, то мы увидим очевидное несоответствие между общественным мнением и научно обоснованными данными. Часто женщины отказываются от дальнейшего использования КОК из-за жалоб на прибавку массы тела или появление акне, смену настроения или либидо. Опрос, проведенный среди 418 женщин, показал, что 45,2% из них уверены, что КОК является причиной появления лишней массы тела [4]. Однако когортные исследования не выявили статистически значимых изменений в массе тела после начала приема КОК [5].

Это только один из примеров заблуждений относительно нежелательных явлений от приема КОК. Тем не менее поиск идеального эффективного КОК с минимальным риском побочных эффектов, а также с дополнительными лечебными и профилактическими опциями продолжается, и этот поиск уже демонстрирует результаты.

Потенциал эстетрола в контексте гормональной контрацепции

Одно из успешных достижений в исследованиях, посвященных гормональной контрацепции, – открытие и включение в состав КОК молекулы эстетрола (Е4). Он является естественным эстрогеном, вырабатываемым печенью плода человека [6]. Уровень Е4 повышается начиная с 9–10 нед беременности и достигает максимальных значений в конце вынашивания плода [7]. Е4 обладает самой высокой биодоступностью среди эстрогенов – 70–90%, при этом биодоступность 17-β-эстрадиола (Е2) составляет <5% [8]. Е4 – селективный лиганд рецепторов эстрогена (ER) α и β. В доклинических моделях Е4 показал более низкое сродство связывания с рецептором ER-α в отличие от Е2 и наличие антагонистических свойств относительно мембранных ER-α в некоторых тканях, например в тканях молочной железы (МЖ), сохранив при этом агонистическую активность в отношении рецепторов, расположенных в ядре [9]. Таким образом, оказалось, что Е4 структурно отличается от других природных эстрогенов из-за наличия дополнительной гидроксильной группы: этот эстроген имеет 4 гидроксильные группы, молекулярную массу 464,7 г/моль и химическую формулу $C_{27}H_{36}O_4$ [10].

В отличие от этинилэстрадиола (ЭЭ) все натуральные эстрогены – Е2, эстрадиола валерат (Е2V) и Е4 – оказывают меньшее метаболическое воздействие на печень, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и гемостаз, липидный и углеводный обмен. Это позволяет снизить количество побочных эффектов у КОК, содержащих натуральные эстрогены [6]. Новые КОК, содержащие Е2V или Е2, уже более 10 лет используются для оральной контрацепции, так как у них меньше побочных эффектов, чем у ЭЭ [11]. Между

тем минусом КОК с Е2 или Е2V является меньшее стабилизирующее действие на эндометрий по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ.

Использование Е4 в КОК обеспечивает лучший контроль менструального цикла и приводит к предсказуемому характеру запланированных кровотечений с минимальным количеством незапланированных кровотечений [6].

ЭЭ и Е4 имеют более длительный период полувыведения: у Е4 самый длинный период полувыведения среди природных эстрогенов – до 28–32 ч – в отличие от Е2, у которого период полувыведения составляет от 2 до 10 ч. Следовательно, КОК с ЭЭ и Е4 обеспечивают более предсказуемое кровотечение, чем КОК с Е2 [11–13].

Согласно полученным при проведении исследований данным для достижения стойкого подавления овуляции в КОК требуется более высокая доза Е4 (15 мг) по сравнению с Е2 (1–3 мг) и ЭЭ (0,01–0,035 мг) [8]. Может сложиться мнение, что факт применения более высокой дозы эстрогена создаст более высокий риск возникновения связанных с ним побочных эффектов. Однако и здесь у Е4 свою роль играет его уникальная особенность: Е4 не превращается *in vivo* в активные метаболиты в отличие от ЭЭ и Е2, которые подвергаются интенсивному и сопоставимому метаболизму [8]. ЭЭ при первом прохождении конъюгируется посредством глюкуронидации и сульфатирования в этинилэстрадиолсульфат или Е2, который превращается в гидроксильные метаболиты, такие как эстрон и эстриол, которые, в свою очередь, являются предшественниками хиноновых эстрогенов и могут вступать в реакцию, повреждать ДНК и потому могут быть связаны с развитием рака МЖ (РМЖ) [14]. Кроме того, Е4 не попадает в кишечно-печеночную систему кровообращения и выводится с мочой в виде $E_4\text{-ring-D-glucosiduronate}$ или остается метаболически неизменным [15].

Возможное влияние Е4 на молочную железу

Хотя предыдущие исследования показали, что КОК статистически не связаны с развитием РМЖ [4, 16], исследование, проведенное в 2017 г., продемонстрировало, что риск развития РМЖ был на 20% выше (относительный риск 1,14–1,26 с 95% доверительным интервалом) у женщин, которые в настоящее время или недавно использовали гормональные контрацептивы, по сравнению с женщинами, которые их никогда не использовали [17]. Риск возрастал с увеличением продолжительности применения КОК, о чем свидетельствуют цифры: при использовании КОК менее года риск составляет от 0,96–1,23, а при использовании более 10 лет он возрастает до 1,26–1,51 [17]. Этот незначительный риск исчезает через 10 лет после прекращения приема КОК, что указывает на то, что эстрогены в этих препаратах способствуют росту уже существующих раковых клеток в МЖ, а не вызывают РМЖ. Именно поэтому, безусловно, учитывая неоспоримые достоинства КОК, ведется поиск таких их форм, которые не будут повышать риск развития РМЖ. Влияние Е4 на онкогенез МЖ активно изучается [18–21].

Согласно данным, полученным в исследованиях на животных *in vitro* и *in vivo*, Е4 оказывает меньшее влияние на пролиферацию клеток МЖ, и терапевтическая доза Е4 для КОК в сочетании с прогестероном или дроспиреноном (DRSP) может обеспечить более благоприятное соотношение пользы и риска в отношении риска развития РМЖ по сравнению с другими КОК, доступными в настоящее время для пациенток [22]. По данным исследований, у животных *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что пролиферация ткани МЖ, индуцированная Е4, была в 100 раз слабее, чем

от E2, и, более того, в сочетании с E2 [23] E4, по-видимому, выступал как антагонист эстрогена, снижая проопухолевый эффект E2 и противодействуя влиянию E2 на рост тканей МЖ, таким образом уменьшая пролиферацию и миграцию клеток РМЖ [19, 20].

Исследование действия E4 на рецепторы эстрогена, связанные с G-белком (GPER), при GPER-положительном трижды-негативном РМЖ (TNBC) с помощью молекулярного моделирования дает новое представление о механизмах, с помощью которых E4 может останавливать миграцию и инвазивные свойства клеток TNBC [18]. GPER-опосредованное повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (SERPINB2) участвует в антимигрирующих и противоинвазивных эффектах, вызываемых E4 в клетках TNBC. В соответствии с этими результатами у пациентов с ER-негативным РМЖ обнаружена корреляция между уровнями SERPINB2 и хорошим клиническим исходом [18]. В других исследованиях, проведенных *in vitro* в клеточных линиях РМЖ, лишенных эстрогена в течение длительного времени, E4 вызывал апоптоз [21, 24]. Кроме того, иммуногистохимическое исследование, проведенное в течение 2 нед у женщин с недавно диагностированным РМЖ, показало, что 15 мг E4 увеличивают количество апоптотических клеток по сравнению с лечением плацебо, но это не повлияло на маркер пролиферации Ki67 [25].

Уникальность проапоптотического действия E4 проявилась также и при эндометриозе *in vivo*. В исследовании на мышинной модели эндометриоза *in vivo*, где эндометриоз был индуцирован хирургическим путем, впервые продемонстрировано, что E4 ограничивает развитие и прогрессирование эндометриоза *in vivo*. E4 вводили через помпу в дозе 3 мг/кг в сутки с 15-го послеоперационного дня в течение 4 нед, и он значительно уменьшил объем ($p < 0,001$) и массу ($p < 0,05$) эктопических поражений. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований E4 усиливал апоптоз клеток и не оказывал влияния на их пролиферацию; молекулярный анализ показал, что на фоне применения E4 снижалась экспрессия белка фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$) с матричной РНК Esr2 ($p < 0,05$), но повышалась у Esr1 ($p < 0,01$) и Pgr ($p < 0,05$) [26]. Таким образом, у E4 могут быть перспективы не только при заболеваниях МЖ, но и при эндометриозе.

E4 и риск тромбообразования

Применение КОК по-прежнему связано с риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и поэтому противопоказано людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, при ожирении, курении и других факторах риска [27]. Риск ВТЭ при приеме КОК зависит от типов прогестина и эстрогена. Высокая эффективность ЭЭ проявляется в резком повышении уровня эстрогенчувствительных печеночных глобулинов и факторов свертывания крови. При использовании биоидентичного эстрогена E2 наблюдается более низкий риск, чем при применении ЭЭ. E2 и E4 в составе КОК могут в меньшей степени стимулировать коагулянтные белки, чем ЭЭ [8]. В исследовании III фазы клинических исследований КОК М. Creinin и соавт. (2021 г.) сообщают, что у пациенток, принимавших КОК E4/DRSP, осложнений в виде ВТЭ не наблюдалось [28]. Несмотря на обнадеживающие данные о риске ВТЭ E4/DRSP, необходимы дальнейшие исследования [29–31].

E4 не только оказывает минимальное влияние на параметры гемостаза [32], но также может оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, поскольку усиливает выработку оксида азота эндотелиальными клетками сосу-

дов и предотвращает пролиферацию неоинтимы, атеросклероз и гипертензию [33, 34].

E4 и печеночные ферменты

ЭЭ и E2 воздействуют на рецепторы эстрогенов сходным образом, тогда как E4 оказывает различное действие, особенно в печени и МЖ [29]. В одноцентровом исследовании среди 109 здоровых женщин в возрасте от 18 до 35 лет с подтвержденным до начала лечения овуляторным циклом оценивалось влияние нескольких доз E4/DRSP и E4/левоноргестрел в течение 3 последовательных циклов на ферменты печени, липидный обмен, маркеры костной ткани и инсулиноподобный фактор роста [35]. В группах E4/DRSP и E4/левоноргестрел влияние на ГСПГ было минимальным по сравнению с группой ЭЭ/DRSP, где наблюдалось значительное повышение его уровня. В группах, использующих КОК с E4, наблюдалось незначительное влияние на липопротеины и значительно меньшее влияние на триглицериды, чем в группе ЭЭ/DRSP. В группах, принимающих КОК с E4, не отмечалось изменений в уровне инсулиноподобного фактора роста. Ни в одной группе, принимающей КОК, не наблюдалось дисбаланса костных маркеров [35].

ГСПГ является белком-переносчиком, синтезируемым в гепатоцитах. Его синтез очень чувствителен к эстрогенам и андрогенам [11]. E4 не связывает ГСПГ и не увеличивает его выработку печенью в такой степени, как другие эстрогены [36]. E4/DRSP оказывает минимальное влияние на показатели липидного спектра, практически не влияет на углеводный обмен [37].

Кроме того, ферменты цитохрома P450 (CYP450) минимально вовлекаются в метаболизм E4, и это может сопровождаться меньшим объемом межлекарственных взаимодействий, что позволяет позиционировать КОК, содержащий E4/DRSP, как более подходящий препарат для контрацепции у женщин, длительно принимающих другие лекарственные препараты [38].

Приведем пример из нашей клинической практики. В отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка Б. 43 лет с целью коррекции принимаемой гормональной контрацепции, которую получает в связи с гиперполименореей со снижением уровня ферритина до 26,3, аденомиозом (по данным ультразвукового исследования органов малого таза – тип II, с преимущественным поражением задней стенки). Пациентка получает комбинацию E2V и диеногеста в течение последних 3 лет, на фоне чего отмечает купирование гиперполименореи. В последние 1,5 года пациентке установлен диагноз дислипидемии, атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с признаками гемодинамически незначимого стенозирования (общий холестерин – 6,0, липопротеины низкой плотности – 4,07) и назначен аторвастатин 20 мг/сут. У пациентки артериальная гипертензия, по поводу чего принимает бисопролол 5 мг, периндоприл 5 мг и триметазидин 35 мг. На фоне приема КОК и сопутствующей терапии отмечает за год прибавку массы тела 10 кг, в связи с чем обратилась для замены принимаемого препарата на другой КОК. Учитывая сопутствующие факторы риска, необходимость устранения гиперполименореи, прием дополнительной лекарственной терапии в связи с соматической патологией, мы сочли целесообразным перевести пациентку на прием комбинации E4/DRSP.

E4 и сексуальная функция

Среди компонентов здорового образа жизни качество сексуального аспекта имеет важное значение, способствуя как

психофизическому, так и социальному благополучию женщин. Изучается приемлемость методов контрацепции с точки зрения их влияния на сексуальную жизнь [39]. Побочные эффекты, связанные с изменениями в сексуальной сфере, являются серьезными причинами для отмены КОК. Ряд исследований показал, что у пользователей КОК с уже имеющимися расстройствами настроения могут наблюдаться более выраженные симптомы [40]. Обзор ретроспективных, проспективных и рандомизированных исследований, посвященных КОК и особенностям либидо, не дал однозначных результатов: в некоторых из них утверждалось, что либидо повышается или снижается [41], а согласно исследованию, проведенному в Турции, 11,7% из 418 опрошенных женщин репродуктивного возраста опасались, что КОК снижают либидо [4].

КОК, обладающие антиандрогенными эффектами, по-видимому, оказывают негативное влияние на либидо, лубрификацию и оргазм. В систематическом обзоре, где оценивалось влияние приема КОК на сексуальное желание, проведена оценка 36 исследований с 1978 по 2011 г., в которых в совокупности участвовали 13 673 женщины, 8422 из них использовали КОК [42]. При опросе женщин, применявших КОК, 85% сообщили об отсутствии изменений либидо ($n=5358$) либо его улучшении ($n=1826$) и только 15% указали на снижение сексуального желания ($n=1238$). Авторы обратили внимание на важный факт относительно дозы ЭЭ: эффект снижения либидо наблюдался только при приеме КОК, содержащих 15 мкг ЭЭ, в то время как в случае приема КОК с 20–35 мкг ЭЭ существенной разницы в сексуальном влечении не выявлено, несмотря на то, что в большинстве исследований отмечалось снижение уровня свободного тестостерона в плазме и повышение ГСПГ [42]. Однако есть данные о том, что КОК, содержащие низкие дозы эстрогенов и антиандрогенные прогестины, могут провоцировать вестibuлоданию [43]. Таким образом, можно предположить, что стремление сократить дозу ЭЭ, чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, связанных с его применением, может иметь такое негативное влияние на качество сексуальной жизни. Безусловно, возникает вопрос: как именно влияют на сексуальное влечение молекулы натуральных эстрогенов, которыми мы заменили ЭЭ?

В 2024 г. проведено исследование, в котором приняли участие 367 женщин в возрасте от 18 до 46 лет, использующих различные КОК, содержащие ЭЭ, E2V, E2 или E4, в сочетании с различными прогестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами [11]. Всем женщинам проведена оценка уровня ГСПГ и общего тестостерона с расчетом индекса свободных андрогенов, дополнительно все женщины заполняли анкеты «Индекс женской сексуальной функции» (Female Sexual Function Index – FSFI) и «Шкала женской сексуальной дисфункции» (Female Sexual Distress Scale – FSDS) для уточнения состояния сексуальной функции и дискомфорта. Наиболее высокий уровень ГСПГ и низкий уровень индекса свободных андрогенов наблюдались при приеме КОК с ЭЭ, также у исследуемых были ниже суммарные баллы и баллы относительно желания по опроснику ($p \leq 0,001$), эти же женщины сообщали о более высоких уровнях сексуального дискомфорта по анкете FSDS, чем те, кто принимал КОК с E2V, E4 или E2. Во всех группах сексуальное желание и общий балл FSFI имели отрицательную корреляцию с уровнем ГСПГ и положительную корреляцию с процентом индекса свободных андрогенов ($p \leq 0,0001$) [11]. Таким образом, учитывая полученные данные, можно сделать следующий вывод: чтобы избежать прекращения приема КОК из-за снижения либидо, лучше выбирать те препараты, которые содержат E2V, E4 и E2.

Дополнительным положительным эффектом, которым отличается только E4, является то, что при длительном применении E4 за счет избирательного действия на рецепторы эстрогена способствует пролиферации вагинального эпителия и выработке лубриканта после стимуляции [44]. Именно поэтому E4 представляется перспективным в качестве компонента для КОК у женщин, отказывающихся от гормональной контрацепции из-за снижения либидо и уменьшения лубрикации.

Важно отметить, что безопасная контрацепция позволяет отделить понятие «репродукция» от понятия «половая жизнь», что открывает и для женщин, и для мужчин возможность проявлять и реализовывать свою сексуальность, не опасаясь при этом нежелательной беременности [45].

Перспективы клинической практики и внедрение в повседневное использование

Помимо 99-процентной контрацептивной эффективности при правильном применении использование КОК связано с эстетическим улучшением качества кожи, состояния костной ткани, облегчением менструальных симптомов [46]. Прием КОК также снижает риск развития рака яичников на 40% и рака эндометрия на 56% после 4 лет применения, при этом риск снижается по мере увеличения продолжительности применения КОК. Поскольку количество вариантов КОК, из которых можно выбирать, постоянно растет, назначение КОК стало более индивидуализированным [46]. С клинической точки зрения некоторые пациенты переносят определенные виды эстрогенов лучше, чем другие, и определенные комбинации стероидов используются для лечения конкретных клинических симптомов. Подбирая КОК, мы можем выбирать между прогестинами и различными эстрогенами.

Эволюция эстрогенного компонента в КОК происходила с целью максимального улучшения профиля безопасности КОК, снижения побочных эффектов и рисков, связанных с присутствием эстрогенов, при условии сохранения положительных эффектов эстрогенов, особенно на контроль менструального цикла [6]. Знание различных характеристик эстрогенов играет решающую роль при назначении КОК с учетом потребностей и желаний женщин. E4 – это нативный эстроген, обладающий специфическими свойствами, которые наделяют его полезными эффектами и снижают риск побочных эффектов эстрогенов по сравнению с E2 или ЭЭ.

E4 избирательно действует в тканях (NEST) через α - и β -рецепторы эстрогена в различных тканях, влияя на эндометрий, слизистую влагалища, МЖ, головной мозг, проявляя нейротропные эффекты [47], костную ткань, предотвращая деминерализацию костей с увеличением минеральной плотности костной ткани [48]. Вследствие этого потенциально с помощью препаратов, содержащих E4, можно проводить профилактику возрастассоциированных заболеваний, таких как атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, деменция. Положительный протективный эффект на костную ткань делает контрацептив с E4 потенциально полезным для женщин, которые продолжали грудное вскармливание более года, что является фактором риска по развитию остеопороза в менопаузе. E4 сочетает в себе преимущества ЭЭ – оптимальный контроль цикла – и натуральных эстрогенов – меньшее влияние на МЖ, гемостаз, ГСПГ и метаболизм печеночных ферментов. Кроме того, многообещающими являются данные по влиянию E4 на уменьшение объема эктопических поражений при эндометриозе.

Препарат Эстеретта® представляет собой первый КОК, использующий Е4 в качестве производного эстрогена и относительно недавно одобренный в странах Западной и Восточной Европы, США, Канаде, Японии, в некоторых странах Южной Америки, а также в Российской Федерации [30]. В его состав входит 15 мг Е4 и 3 мг DRSP. Учитывая ангиопротекторный эффект Е4, отсутствие влияния на липидный обмен, комбинацию Е4/DRSP можно назначать тем женщинам, кто принимает статины из-за гиперхолестеринемии, поскольку Е4 мало влияет на уровень холестерина.

Этот КОК приемлем для женщин, которые постоянно принимают препараты, оказывающие влияние на печеночные ферменты – антидепрессанты, противосудорожные или антиретровирусные препараты [38], при лечении хронического лейкоза. Кроме того, минимальное влияние Е4 на уровень ГСПГ и свободные андрогены позволяет назначать комбинацию Е4/DRSP женщинам, отменявшим ранее КОК из-за снижения либидо и лубрикации во влагалище. КОК на основе Е4/DRSP может представлять собой приемлемый выбор при масталгии, поскольку Е4 оказывает нейтральное воздействие на ткани МЖ. КОК на основе Е4/DRSP можно назначать женщинам при предменструальном синдроме, поскольку период полувыведения Е4 больше, чем у других эстрогенов, и поэтому его уровень в крови более стабилен [10]. Высокая частота плановых кровотечений по сравнению с другими КОК, содержащими натуральные эстрогены [49], является дополнительным плюсом в пользу рекомендации препарата Эстеретта® для контрацепции, что позволит исключить неоптимальный контроль менструального цикла, который становится основной причиной прекращения приема КОК.

Приведем еще один пример из нашей практики. В отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка П. 40 лет с жалобами на диспареунию, снижение лубрикации, тошноту, боли в ногах и МЖ со 2-го месяца приема комбинации Е2V и диеногеста по поводу гиперполименореи, аденомиоза, выраженного железодефицита (со снижением уровня ферритина до 11,8), снижение либидо через год от начала приема указанной комбинации, менструации при этом стали более короткими и скудными. В течение года уровень ферритина, несмотря на прием препаратов для лечения анемии, поднялся до 27,3.

С января 2024 г. пациентка переведена на комбинацию Е4/DRSP, на фоне которой купировались тошнота, боли в ногах и в МЖ, сухость в области вульвы и влагалища. По данным опросника для оценки FSFI на 21 октября 2024 г. (через 10 мес приема комбинации Е4/DRSP) показатель влечения составил 3,6 балла из максимальных 6, возбуждения – 5,1 балла из 6, увлажнения – 4,8 балла из 6, оргазма – 4 балла из 6, удовлетворенности – 4,4 балла из 6, боли – 4,4 балла из 6, а общий балл сексуальной функции составил 26,3 из 36, что соответствует низкой степени возможной сексуальной дисфункции (с 28,9 балла определяется состояние сексуального комфорта). Менструации на фоне приема комбинации Е4/DRSP стали еще более скудными – не более 4 прокладок за цикл. Уровень ферритина на 30.09.2024 составил 82,0, в связи с чем были отменены препараты железа, но КОК пациентка продолжает принимать, так как вполне удовлетворена полученными эффектами.

Заключение

В данной статье рассмотрены аспекты использования Е4 в КОК и его влияние на здоровье женщин с акцентом на та-

ких ключевых проблемах, как побочные эффекты, уровень фертильности и возможные преимущества нового современного контрацептива. Несмотря на удобство применения КОК, существуют значительные барьеры, связанные с вероятными побочными эффектами, которые часто являются главной причиной отказа от приема КОК. Постоянный поиск новых форм гормональной контрацепции, таких как препараты на основе Е4, демонстрирует перспективные результаты, направленные на минимизацию возможных побочных эффектов и улучшение качества жизни женщин, использующих КОК с Е4. Обзор публикаций последних лет продемонстрировал, что Е4 является фармакологически полезной молекулой для инновационной гормональной контрацепции, и сочетание Е4 с DRSP в КОК предопределяет высокую приемлемость на фоне отсутствия метаболических побочных эффектов. Следовательно, начинает формироваться новая парадигма, где главной целью становится создание безопасных и эффективных гормональных контрацептивов, которые не только предотвращают беременность, но и могут оказывать положительное влияние на сопутствующие гинекологические заболевания, например эндометриоз, а также улучшать качество жизни, в том числе сексуальной. Безусловно, понятно желание женщины получать от КОК возможность сохранять свое сексуальное благополучие, поэтому отсутствие сексуального дискомфорта, снижения либидо и лубрикации на фоне приема КОК является важным преимуществом для женщины, когда она принимает решение о применении гормональной контрацепции, особенно в том случае, если ранее она имела негативный опыт приема КОК, связанный с ухудшением сексуальной функции.

Таким образом, необходимо продолжать исследования, в том числе популяционные, направленные на выявление новых эффектов КОК с Е4. В будущих исследованиях необходимо учитывать также индивидуальные реакции женщин на гормональные препараты, возможные лекарственные взаимодействия с другими постоянно принимаемыми препаратами, а также потенциальное влияние КОК на психоэмоциональное состояние, качество сексуальной жизни и общее самочувствие. Это позволит выбирать более персонализированные и безопасные варианты КОК.

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

- Girum T, Wasie A. Return off fertility after discontinuation of contraception: asystematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y
- United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/E-SA/SER.A/435). New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019.
- Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception.* 2007;76(4):267-72. DOI:10.1016/j.contraception.2007.06.008
- Küçük M, Aksu H, Sezer SD. Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):282-5. DOI:10.3109/09513590.2011.613502
- Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. Results of daily measurements. *Contraception.* 1998;58(6):345-9. DOI:10.1016/s0010-7824(98)00127-9
- Fruzzetti F, Fidecicchi T, Gambacciani M. Oestrogens in oral contraception: considerations for tailoring prescription to women's needs. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(3):93-102. DOI:10.1080/13625187.2024.2334350
- Schweser J, Eriksson G, Diczfalussy E. Metabolism of oestrone and oestradiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49(1):65-82. PMID:14277127
- Stanczyk FZ, Winer SA, Foidart JM, Archer DF. Comparison of estrogenic components used for hormonal contraception. *Contraception.* 2024;130:110310. DOI:10.1016/j.contraception.2023
- Lee A, Syed YY. Estetrol/drospirenone: A review in oral contraception. *Drugs.* 2022;82(10):1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
- Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
- Caruso S, Caruso G, Iraci Sareri M, et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(3):103-8. DOI:10.1080/13625187.2024.2332302
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJT. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl. 1):3-63. DOI:10.1080/13697130500148875
- Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids.* 2015;99(Pt. A):61-6. DOI:10.1016/j.steroids.2014.08.003
- Jirku H, Kadner S, Levitz M. Pattern of estetrol conjugation in the human. *Steroids.* 1972;19(4):519-34. PMID:4337649
- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2496-502. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-10-0747
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1700732
- Cirillo F, Spinelli A, Talia M, et al. Estetrol/GPER/SERPINB2 transduction signaling inhibits the motility of triple-negative breast cancer cells. *J Transl Med.* 2024;22(1):450. DOI:10.1186/s12967-024-05269-6
- Gerard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget.* 2015;6(19):17621-36. DOI:10.18632/oncotarget.4184
- Lippert C, Seeger H, Mueck AO. The effect of endogenous estradiol metabolites on the proliferation of human breast cancer cells. *Life Sci.* 2003;72(8):877-83. DOI:10.1016/s0024-3205(02)02305-6
- Yue W, Verhoeven C, Bernnink HC, et al. Pro-apoptotic effects of estetrol on long-term estrogen-deprived breast cancer cells and at low doses on hormone-sensitive cells. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2019;13:1178223419844198. DOI:10.1177/1178223419844198
- Gallez A, Blacher S, Maquoui E, et al. Estetrol combined to progestogen for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2486. DOI:10.3390/cancers13102486
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and mammary gland: Friends or foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
- Abderrahman B, Maximov PY, Curpan RF, et al. Pharmacology and molecular mechanisms of clinically relevant estrogen estetrol and estrogen mimic BMI-135 for the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *Mol Pharmacol.* 2020;98(4):364-81. DOI:10.1124/molpharm.120.000054
- Singer CF, Bennink HJT, 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
- Zabala AS, Conforti RA, Delsouc MB, et al. Estetrol inhibits endometriosis development in an in vivo murine model. *Biomolecules.* 2024;14(5):580. DOI:10.3390/biom14050580
- Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: Risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(1):69-84. DOI:10.1055/s-2003-38334
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception.* 2021;104(3):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
- Creinin MD, Cagnacci A, Spaczyński RZ, et al. Experts' view on the role of oestrogens in combined oral contraceptives: Emphasis on oestetrol (E4). *Front Glob Womens Health.* 2024;5:1395863. DOI:10.3389/fgwh.2024.1395863
- Аполыхина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., и др. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология.* 2023;3:134-40 [Apolikhina IA, Prilepskaya VN, Gorbunova EA, et al. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;3:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.72
- Прилепская В.Н., Юрова М.В. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. *Гинекология.* 2024;26(2):108-18 [Prilepskaya VN, Iurova MV. Estetrol: a new word in modern hormonal contraception. A review. *Gynecology.* 2024;26(2):108-18 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.2.202621
- Douxflis J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Brinton R, Genazzani A, Simoncini T, Stevenson J, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels. Vol. 6: Frontiers in gynecological endocrinology. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 169-95. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(1-2):85-9. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
- Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(6):463-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(Suppl. 1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
- 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

38. Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: Profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):47-58. DOI:10.1080/13697130802073425
39. Caruso S, Palermo G, Caruso G, Rapisarda AMC. How does contraceptive use affect women's sexuality? A novel look at sexual acceptability. *J Clin Med*. 2022;11(3):810. DOI:10.3390/jcm11030810
40. Gingnell M, Engman J, Frick A, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill – A double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1133-44. DOI:10.1016/j.psyneuen.2012.11.006
41. Davis AR, Castano PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res*. 2004;15:297-320. PMID:16913282
42. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(1):27-43. DOI:10.3109/13625187.2012.728643
43. Krapf JM, Goldstein AT. Combined estrogen-progestin oral contraceptives and female sexuality: An updated review. *Sex Med Rev*. 2024;12(3):307-20. DOI:10.1093/sxmrev/qeae011
44. Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a fetal selective estrogen receptor modulator, acts on the vagina of mice through nuclear estrogen receptor α activation. *Am J Pathol*. 2017;187(11):2499-507. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.013
45. Акушерство и аспекты сексуальности. Под ред. С. Генса, А.П. Мившек, У.Л. Джаноттена; пер. с англ. под ред. И.А. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Akusherstvo i aspekty seksual'nosti. Pod red. S Gensa, AP Mivshek, UL Dzhannottena; per. s angl. pod red. IA Lapinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
46. Barton BE, Erickson JA, Allred SI, et al. Reversible female contraceptives: Historical, current, and future perspectives. *Biol Reprod*. 2024;110(1):14-32. DOI:10.1093/biolre/ioad154
47. Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285-90. DOI:10.1093/biolre/ioad154
48. Coelingh Bennink HJT, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692
49. Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding patterns of oral contraceptives with a cyclic dosing regimen: An overview. *J Clin Med*. 2022;11(15):4634. DOI:10.3390/jcm11154634

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Гормональная контрацепция у женщин с синдромом поликистозных яичников: контрацептивные и неконтрацептивные эффекты. Клиническая лекция

О.А. Пустотина[✉]

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Клиническое разнообразие синдрома поликистозных яичников (СПЯ) вызывает значительные трудности в диагностике заболевания, вследствие чего многие женщины остаются без лечения. В статье детально разбираются алгоритм диагностики и патогенез СПЯ, а также негативное влияние СПЯ на репродуктивное и общее здоровье женщин. Обосновывается необходимость применения комбинированной гормональной контрацепции как для предотвращения нежелательной беременности, так и для снижения рисков, ассоциированных с СПЯ, а также приводятся преимущества назначения хлормадинонасодержащего комбинированного орального контрацептива у женщин с гиперандрогенией.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гормональная контрацепция, хлормадина ацетат

Для цитирования: Пустотина О.А. Гормональная контрацепция у женщин с синдромом поликистозных яичников: контрацептивные и неконтрацептивные эффекты. Клиническая лекция. Гинекология. 2024;26(4):311–317. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203083

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Contraceptive and non-contraceptive effects. A clinical lecture

Olga A. Pustotina[✉]

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The clinical diversity of polycystic ovary syndrome (PCOS) makes the diagnosis challenging, leaving many women untreated. The article deals in detail with the PCOS diagnosis algorithm and pathogenesis, as well as the adverse impact of PCOS on the reproductive and overall health of women. The necessity of using combined hormonal contraception both to prevent unwanted pregnancy and to reduce the risks associated with PCOS is justified, and the advantages of a chlormadinone-containing combined oral contraceptive in women with hyperandrogenism are given.

Keywords: insulin resistance, hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, hormonal contraception, chlormadinone acetate

For citation: Pustotina O.A. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Contraceptive and non-contraceptive effects. A clinical lecture. Gynecology. 2024;26(4):311–317. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203083

В настоящее время синдром поликистозных яичников (СПЯ) является самым трудно диагностируемым заболеванием в гинекологии [1], что обусловлено выраженным разнообразием клинической картины [2]. Несмотря на многолетние попытки ученых объединить и систематизировать клинические проявления СПЯ, до 70% случаев заболевания остаются не диагностированными [3], а большинство женщин не получают лечения. Даже при установленном диагнозе лечебно-профилактические мероприятия часто не проводят, что, видимо, обусловлено недостаточным пониманием патогенеза заболевания и ассоциированных с ним рисков для репродуктивного и общего здоровья женщин. В статье представлен алгоритм диагностики СПЯ, изложены основные звенья патогенеза заболевания и обоснована важность назначения гормональной контрацепции (ГК) с целью не только защиты от нежелательной беременности, но и снижения рисков, ассоциированных с СПЯ.

Критерии диагностики СПЯ

Согласно обновленным в 2023 г. международным рекомендациям [4] диагноз СПЯ устанавливается на основании Роттердамских критериев [5], среди которых:

- 1) **овуляторная дисфункция** (менструальный цикл – МЦ <21 или >35 дней, или олиго-ановуляция по данным ультразвукового исследования – УЗИ);
- 2) **гиперандрогения клиническая** (акне/гирсутизм) и/или биохимическая (повышенный сывороточный уровень свободного и/или общего тестостерона, индекс свободных андрогенов);
- 3) **поликистозные яичники по данным УЗИ** (≥ 20 фолликулов в каждом яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³) или **повышенный сывороточный уровень антимюллерова гормона (АМГ)**.

Следует отметить, что ни один из критериев не является постоянным и обязательным для СПЯ. Для подтверждения диагноза СПЯ необходимо наличие 2 из них при исключе-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: pustotina@gmail.com

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

нии других причин нарушений МЦ и гиперандрогении, среди которых заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников, а также более редкие – гипогонадотропный гипогонадизм, болезнь Кушинга и андрогенпродуцирующие опухоли (рис. 1) [4, 6].

Патогенез СПЯ

Яичники представляют собой центральное звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, отвечающее за репродукцию. Под влиянием гормонов гипоталамуса и гипофиза они подвергаются ежемесячным циклическим изменениям, проявляющимся развитием доминантного фолликула, созреванием яйцеклетки, овуляцией и образованием желтого тела с его последующей редукцией во время менструации. Яичники продуцируют основные половые гормоны – эстрогены и прогестерон, под воздействием которых эндометрий пролиферирует, секреторно трансформируется, ежемесячно отторгается и затем опять регенерирует [7].

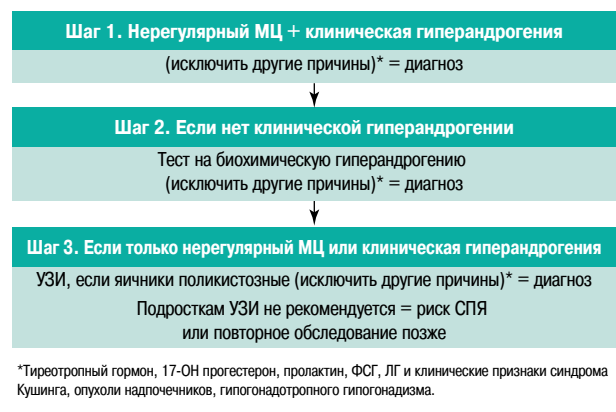
СПЯ – это заболевание, характеризующееся нарушением яичникового стероидогенеза. Как известно, основные этапы стероидогенеза происходят в тека-клетках яичников, где под влиянием пульсаторной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) происходит синтез андрогенов – андростендиона и тестостерона. Под контролем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) андрогены диффундируют в гранулезный слой созревающих антральных фолликулов, где с помощью фермента ароматазы преобразуются в эстрогены. При СПЯ секреция ЛГ значительно превышает ФСГ. Избыток или чрезмерная пульсация ЛГ вызывает пролиферацию тека-клеток яичников и продукцию ими андрогенов, одновременно активируя рецепторы в клетках гранулезы и подавляя активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, что вызывает преждевременную остановку роста антральных фолликулов, снижение продукции эстрогенов с параллельным увеличением уровня андрогенов [8]. Гиперандрогения по механизму отрицательной обратной связи ведет к аномальной реакции ЛГ на триггерное воздействие гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и нарушению центральных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [9]. В большинстве случаев аномальная реакция формируется в период внутриутробного развития и ассоциирована с повышенной выработкой АМГ, секретируемого небольшими преантральными фолликулами, в большом количестве представленными в яичниках при СПЯ [10]. Кроме непосредственного стимулирующего влияния на пульсаторный выброс ЛГ АМГ ингибирует активность ароматазы в плаценте, повышая, соответственно, поступление андрогенов к плоду. Таким образом, под влиянием гиперандрогенного статуса у матери происходит андроген-ассоциируемое перепрограммирование нейронального ответа на ГнРГ и рождение ребенка с чрезмерным синтезом ЛГ и высоким риском развития СПЯ [11].

Клинические проявления и риски, связанные с СПЯ

Основными клиническими проявлениями нарушения функции яичников при СПЯ являются андрогензависимая дермопатия в виде гирсутизма, акне и/или алопеции, овуляторная дисфункция. Овуляторная дисфункция, или отсутствие овуляции, обычно характеризуется нарушениями МЦ, такими как аменорея или олигоменорея (<8 менструаций в год), нередко в сочетании с обильными менструациями. Ановуляция также может присутствовать и при регулярном МЦ. Для ее подтверждения проводят УЗИ яич-

Рис. 1. Алгоритм диагностики СПЯ (адапт. из [4]).

Fig. 1. Diagnostic algorithm for polycystic ovary syndrome (adapted from [4]).



ников или измеряют сывороточный уровень прогестерона во II фазу цикла за 7 дней до начала менструации [2]. Низкий уровень прогестерона, ассоциированный с овуляторной дисфункцией, перестает препятствовать эстрогензависимой пролиферации в тканях, что значительно повышает риск развития гиперпластических заболеваний эндометрия и рака молочной железы. С хронической ановуляцией ассоциировано снижение минеральной плотности костной ткани с последующим развитием остеопороза [12].

Признаком овуляторной дисфункции может являться мультифолликулярная структура яичников, которая определяется при наличии ≥ 20 фолликулов в каждом яичнике при УЗИ. Фолликулы преимущественно локализируются по периферии в виде «ожерелья», окружающего гиперплазированную строму, но могут быть представлены хаотично расположенными мелкими фолликулами размером 2–4 мм. К критериям СПЯ относится увеличение объема яичников ≥ 10 мл³ при отсутствии в них доминантных фолликулов, кист или желтого тела. Морфологические изменения в яичниках у большинства женщин с СПЯ не соответствуют названию, т.к. представлены не кистами, а большим количеством антральных и преантральных фолликулов [13]. Не рекомендуется использовать ультразвуковые данные в диагностике СПЯ в течение 8 лет после менархе в связи с высокой частотой мультифолликулярных яичников в этом периоде. Следует учитывать, что у девочек-подростков и женщин в перименопаузе нерегулярный МЦ и/или овуляторная дисфункция являются характерной особенностью и часто не связаны с диагнозом СПЯ. Тем не менее любые нарушения МЦ повышают риск наступления нежелательной беременности и полностью нивелируют возможности естественных методов контрацепции, основанных на исключении половых контактов или использовании барьерной контрацепции в зависимости от дней овуляции.

В настоящее время СПЯ рассматривается не только как заболевание, связанное с репродуктивной дисфункцией, но и в контексте метаболических нарушений. Так, 50–80% женщин с СПЯ имеют инсулинорезистентность (ИР) [14, 15], более 60% – избыточную массу тела (МТ) [16], более 1/2 – сахарный диабет 2-го типа (СД 2) или метаболический синдром (МС) до 40 лет [17]. Инсулин является паракринным регулятором синтеза половых стероидов, соответственно, при развитии ИР изменяется стероидогенез в инсулин-чувствительных органах и тканях, в первую очередь в коже и жировой клетчатке. За счет активации ароматазы, конвер-

тирующей андрогены в эстрогены, периферический синтез эстрогенов повышается, а также по механизму отрицательной обратной связи снижаются выброс ФСГ и его влияние на фолликулогенез в яичниках [18, 19]. При этом яичники всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину, следовательно, при наличии системной ИР подвергаются воздействию компенсаторной гиперинсулинемии [20]. Высокий уровень инсулина снижает чувствительность гранулезных клеток и ооцитов к действию ФСГ, а через свои центральные рецепторы повышает пульсацию ГнРГ и ЛГ, ингибируя фолликулогенез и оогенез [19]. Чрезмерная активация ЛГ и непосредственная стимуляция инсулином тека-клеток яичников вызывают их пролиферацию и синтез андрогенов, при этом в отличие от кожи и жировой ткани, находящихся в условиях ИР, активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, подавляется. Гиперинсулинемия усиливает продукцию андрогенов надпочечниками и ингибирует образование глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), в печени, увеличивая фракцию свободных андрогенов в крови, приводя к клиническим проявлениям гиперандрогении и нарушениям МЦ [18]. Соответственно, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия становятся не только триггером основных патогенетических изменений при СПЯ, но и фактором риска таких осложнений, как МС, СД 2, апноэ во время сна, сердечно-сосудистые заболевания, а также психологических нарушений (депрессии, тревожности, нарушения пищевого поведения, сниженной самооценки). В то же время следует отметить и взаимное влияние повышенного уровня андрогенов, накопление и перераспределение жировой ткани у женщин с развитием нарушения метаболизма глюкозы и ИР [21, 22]. Ряд экспертов [23–25] рекомендуют всем пациенткам с СПЯ дополнительно определять метаболические параметры, такие как индекс МТ и индекс ИР, выделять их в особую группу «метаболической гиперандрогении», где основным этиопатогенетическим фактором выступает ИР. В исследовании С. Alviggi и соавт. (2017 г.) [25] продемонстрированы различия морфологической структуры яичников у женщин с СПЯ при наличии и отсутствии ИР. В отличие от «классических» поликистозных яичников с «ожерельем» из антральных фолликулов размерами 5–9 мм и плотной стромой, большинство гиперандрогенных женщин с ИР и ожирением имеют яичники большего объема, со множеством хаотично расположенных мелких фолликулов размерами 2–4 мм, которые нередко в клинической практике принимают за преждевременную недостаточность яичников. В этой группе женщин гиперандрогения и гинекологические проблемы часто являются не причиной, а, скорее, следствием эндокринных и метаболических нарушений, которые ассоциированы с высоким риском развития СД 2, ожирения, МС и сердечно-сосудистых заболеваний. Для выявления начальных форм метаболических нарушений у пациенток с СПЯ, независимо от индекса МТ, считается целесообразным направлять их на проведение перорального теста на толерантность к глюкозе с одновременным определением секреции инсулина под влиянием метаболического стресса [26].

Патогенетические факторы, связанные с СПЯ, по отдельности и/или в комбинации могут способствовать нарушению регуляции экспрессии эндометрием рецепторов половых гормонов, повышению резистентности эндометрия к инсулину с нарушением транспорта и утилизации глюкозы, приводить к хроническому воспалению, иммунной дисфункции, изменению васкуляризации, нарушению экспрессии генов эндометрия и клеточным аномалиям [27].

Наивысший риск гиперплазии и рака эндометрия отмечается в группе женщин с СПЯ, не связанным с гиперандрогенией и/или ИР, ранее классифицируемым как фенотип D. Отмечается, что в этой группе морфологические изменения в яичниках являются преимущественно кистами, а не пре- и антральными фолликулами, характерными для других фенотипов СПЯ, и ассоциированы с повышенным риском гиперплазии/рака эндометрия вследствие локального дисбаланса экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 в яичниках и инсулиноподобного фактора роста связывающего белка-1 в эндометрии [28–30].

Таким образом, изложенное демонстрирует высокий риск гинекологических и соматических заболеваний у женщин с СПЯ и обосновывает неприемлемость пассивного наблюдательного подхода к ведению таких пациенток. С учетом патогенетической роли ИР и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии заболевания всем женщинам с «метаболической гиперандрогенией» необходимо рекомендовать более широкое применение инсулинсенситайзеров, таких как метформин и инозитол [31], в дополнение к общим рекомендациям по коррекции пищевого поведения и физической активности. Кроме того, значительно возрастающий риск наступления нежелательной беременности при наличии овуляторной дисфункции делает крайне важным назначение надежных методов контрацепции.

ГК у женщин с СПЯ

Согласно современной концепции сохранения репродуктивного и общего здоровья все женщины, не планирующие беременность, имеют фундаментальное право свободно и ответственно определять число детей, которых они решили иметь, промежуток между их рождением и время рождения ребенка, а также право на доступ к информации и средствам для реализации такого выбора. Врачам необходимо рекомендовать супружеским парам и отдельным лицам надежные методы защиты от нежелательной беременности [32, 33]. ГК относится к самым надежным обратимым методам с индексом Перля менее 1 при правильном использовании. При отсутствии противопоказаний ГК может назначаться от возраста менархе до менопаузы. Для выявления противопоказаний эксперты Всемирной организации здравоохранения [32] рекомендуют перед назначением любого гормонального метода контрацепции заполнять опросник, состоящий из 15 вопросов (табл. 1). Полученные от пациентки ответы «Нет», заверенные ее подписью, исключают противопоказания к использованию методов ГК. Ответ «Да» на любой из поставленных вопросов является показанием к дополнительному обследованию с последующим принятием решения о возможности использования в виде гормонального контрацептива.

Механизм контрацептивного действия ГК, за исключением внутриматочных систем с левоноргестрелом и мини-пили, обусловлен стойким подавлением овуляции [31]. Блокирование овуляции происходит под воздействием прогестинового компонента в составе ГК за счет блокирования выброса ЛГ и стабилизации выработки гормонов яичниками по механизму отрицательной обратной связи. В отсутствие флуктуаций яичниковых стероидов прекращаются циклические изменения в эндометрии, а непосредственное воздействие синтетического прогестина вызывает антипролиферативный эффект. Эстрогеновый компонент в ГК дополнительно подавляет секрецию ФСГ, стимулирует синтез в печени глобулина, связывающего свободные фракции циркулирующих стероидов (ГСПГ), а также защищает эндометрий от чрезмерного истончения, регулируя профиль кро-

вотечений при приеме ГК. Таким образом, контрацептивное действие комбинированного ГК (КГК) обеспечивает и не-контрацептивные эффекты у женщин с СПЯ, препятствуя нарушениям МЦ, образованию фолликулярных кист, сопутствующих ановуляции, защищая эндометрий от пролиферации и развития гиперпластических процессов, а также уменьшая клинические проявления гиперандрогении [35]. Снижение синтеза тестостерона в яичниках и увеличение образования ГСПГ в печени могут уменьшать метаболические нарушения, расстройства пищевого поведения и позитивно сказываться на психоэмоциональном состоянии [36]. Кроме того, поддержание стабильного уровня эстрогенов у женщин с СПЯ, необходимого для сохранения минеральной плотности костей, будет служить профилактикой развития остеопороза [12].

Основные рекомендации по приему КГК у женщин с СПЯ [4]:

- 1) КГК следует рекомендовать женщинам репродуктивного возраста с СПЯ для лечения гирсутизма и/или нарушений МЦ;
- 2) КГК следует предлагать подросткам «с риском» СПЯ или с диагнозом СПЯ для лечения гирсутизма и/или нарушений МЦ;
- 3) эффективность КГК с ≥ 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и < 30 мкг ЭЭ при лечении гирсутизма одинакова;
- 4) не следует рекомендовать специфические типы или дозы прогестинов (Р) и эстрогенов (Э), их комбинации в составе КГК у женщин с СПЯ;
- 5) КГК с 35 мкг ЭЭ являются терапией 2-й линии при СПЯ (риск венозной тромбоэмболии).

Прогестиновые ГК могут быть предложены для защиты эндометрия у женщин с СПЯ, но их антиандрогенное влияние уступает эстрогенсодержащим ГК.

Особые преимущества хлормадинон-содержащего ГК у женщин с СПЯ

Хлормадинона ацетат (ХМА) является производным прогестерона и относится к одному из сильных антиандрогенных синтетических прогестинов. ХМА в количестве 2 мг в сочетании с 30 мкг ЭЭ содержится в комбинированном оральном контрацептиве (КОК) Белара. Антиандрогенное действие Белары осуществляется 4 путями:

- 1) подавление синтеза общего тестостерона в яичниках (антигонадотропный эффект);
- 2) уменьшение уровня свободного тестостерона путем связывания с ГСПГ, что увеличивает его синтез в печени;
- 3) снижение образования активных форм тестостерона в коже путем блокирования 5 α редуктазы 1-го типа;
- 4) предотвращение и ослабление эффектов эндогенных и экзогенных андрогенов за счет способности ХМА конкурентно замещать андрогены на специфических рецепторах.

ХМА обладает тканеспецифической активностью в отношении 5 α редуктазы 1 и 2-го типа. Подавляя активность 5 α редуктазы 1-го типа в коже, ХМА способствует уменьшению андрогензависимых дерматопатий, но при этом не влияет на активность 5 α редуктазы 2-го типа в половых органах и головном мозге, поэтому не снижает либидо и сексуальную активность [37], а у некоторых женщин повышает либидо [38]. Еще одним важным преимуществом ХМА у пациенток с СПЯ является его центральное действие на нейротрансмиттеры. ХМА не влияет на активность 5 α редуктазы головного мозга и не снижает образование метаболита прогестерона аллопрегнанолон, что способствует

Таблица 1. Опросник перед назначением ГК. По материалам Всемирной организации здравоохранения [34, переведено на русский язык и адапт. О.А. Pustotina]

Table 1. Questionnaire before hormonal contraception administration. Adapted from the World Health Organization [34, translated into Russian and adapted by O.A. Pustotina]

Вопрос	Вариант ответа	
Для подбора метода ГК ответьте, пожалуйста, на вопросы о наличии у Вас перечисленных заболеваний или состояний		
1. Кормите ли Вы грудью и Вашему ребенку менее 6 мес?	Нет	Да
2. Вашему ребенку менее 3 нед и вы не кормите грудью?	Нет	Да
3. Курите ли Вы?	Нет	Да
4. Есть ли у Вас цирроз печени, опухоль или инфекционное заболевание печени? Была ли у вас ранее желтуха во время приема КГК?	Нет	Да
5. Бывает ли у Вас повышенное артериальное давление?	Нет	Да
6. Страдаете ли Вы СД более 20 лет или есть осложнения СД (сосудистые, проблемы со зрением, почечные или нервной системы)?	Нет	Да
7. Есть ли у Вас заболевания желчного пузыря или Вы принимаете медикаменты для лечения желчного пузыря?	Нет	Да
8. Были ли у Вас инсульт, инфаркт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии или другие серьезные сердечно-сосудистые проблемы?	Нет	Да
9. Был ли у Вас рак молочной железы?	Нет	Да
10. Есть ли у Вас тяжелая головная боль (мигрень) с аурой или без?	Нет	Да
11. Принимаете ли Вы противосудорожные препараты? Принимаете ли вы рифампицин или рифабутин?	Нет	Да
12. Планируется ли хирургическая операция с последующей иммобилизацией на одну и более недель?	Нет	Да
13. Есть ли у Вас сочетанные факторы риска инсульта или инфаркта, такие как возраст, курение, артериальная гипертензия или СД?	Нет	Да
14. Есть ли у Вас подтвержденные наследственные тромбофилии?	Нет	Да
15. Есть ли у Вас системная красная волчанка или подтвержденный антифосфолипидный синдром?	Нет	Да

улучшению эмоционального состояния женщин, принимающих КОК [37].

Кроме того, метаболиты ХМА благодаря структурному сходству с естественными метаболитами прогестерона (нейростероидами) – аллопрегнанолоном и эпипрегнанолоном – способны конкурентно связываться с А-рецепторами γ -аминомасляной кислоты и обеспечивать анксиолитическое и успокаивающее действие [39, 40].

Заключение

Таким образом, СПЯ является гормональным и метаболическим заболеванием, ассоциированным с высоким риском гинекологических и соматических заболеваний у женщин. Наряду с рекомендациями по коррекции пищевого поведения, физической активности и широким применением инсулинсенситайзеров значительно возрастающий риск наступления нежелательной беременности при наличии овуляторной дисфункции диктует необходимость назначения надежных методов ГК. Назначение КОК позволяет не только достичь надежного контрацептивного эффекта, но и за счет плейотропных неоконтрацептивных эффектов комбинации ХМА и ЭЭ обеспечить защиту от ассоциированных с СПЯ рисков для общего и репродуктивного здоровья.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

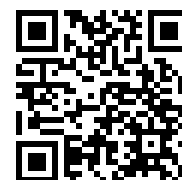
Литература/References

1. Yu O, Christ JB, Schulze-Rath R, et al. Incidence, prevalence, and trends in polycystic ovary syndrome diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):39.e1-9e12. DOI:10.1016/j.ajog.2023.04.010
2. Shilpa K, Earlina A, Larysa S. The Clinical Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and The Treatment Options. *European Journal of Biology and Medical Science Research.* 2023;11:57-91.
3. Tomlinson JA, Pinkney JH, Evans P, et al. Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2013;13(3):115-23. DOI:10.1177/1474651413495571
4. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447-49. DOI:10.1210/clinem/dgad463
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7. DOI:10.1093/humrep/deh098
6. Christ JP, Cedars ML. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6):1113. DOI:10.3390/diagnostics13061113
7. Fischer-Holzhausen S, Röblitz S. Hormonal regulation of ovarian follicle growth in humans: Model-based exploration of cycle variability and parameter sensitivities. *J Theor Biol.* 2022;547:111150. DOI:10.1016/j.jtbi.2022.111150
8. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38. DOI:10.1186/s12958-016-0173-x
9. Wawrzukiewicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, et al. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7054. DOI:10.3390/ijms21197054
10. Lie Fong S, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1723-71. DOI:10.1093/humrep/dex226
11. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(1):1-6. DOI:10.1007/s00018-020-03576-x
12. Niethammer B, Körner C, Schmidmayr M, et al. Non-reproductive Effects of Anovulation: Bone Metabolism in the Luteal Phase of Premenopausal Women Differs between Ovulatory and Anovulatory Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(12):1250-7. DOI:10.1055/s-0035-1558298
13. Norman RJ, Morman R, Teede HJ. "Tis but thy name that is my enemy" – the problem with the naming of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120(2):249-50. DOI:10.1016/j.fertnstert.2023.03.028
14. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2515-51. DOI:10.1093/humrep/dex308
15. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619-61. DOI:10.1093/humrep/dew243
16. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618-37. DOI:10.1093/humupd/dms030
17. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095-105. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03111-4
18. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021;12(5):616-29. DOI:10.4239/wjd.v12.i5.616
19. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00163-2
20. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2515-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
21. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA. The Role of Androgen Excess on Insulin Sensitivity in Women. *Front Horm Res.* 2019;53:50-64. DOI:10.1159/000494902
22. Tuorila K, Ollila MM, Järvelin MR, et al. Hyperandrogenemia in Early Adulthood Is an Independent Risk Factor for Abnormal Glucose Metabolism in Middle Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4621-33. DOI:10.1210/clinem/dgab456
23. Пустотина О.А., Расулова И.А. Влияние миоинозитола и Д-хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические показатели у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2023;9:146-54 [Pustotina OA, Rasulova IA. Vliianie mioinozitola i D-khiroinozitola v sootnoshenii 40:1 na gormonal'nye i metabolicheskie pokazateli u zhenshchin s sindromom polikistoznykh iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;9:146-54 (in Russian)].
24. Unfer V, Dinicola S, Russo M. A PCOS Paradox: Does Inositol Therapy Find a Rationale in All the Different Phenotypes? *Int J Mol Sci.* 2023;24(7). DOI:10.3390/ijms24076213
25. Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. The Distribution of Stroma and Antral Follicles Differs between Insulin-Resistance and Hyperandrogenism-Related Polycystic Ovarian Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:117. DOI:10.3389/fendo.2017.00117
26. Genazzani AD, Genazzani AR. Polycystic Ovary Syndrome as Metabolic Disease: New Insights on Insulin Resistance. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):71-7. DOI:10.17925/EE.2023.19.1.71
27. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584-618. DOI:10.1093/humupd/dmaa051
28. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628-37. DOI:10.1210/jc.2012-3908
29. Dai S, Zhang H, Yang F, et al. Effects of IGF-1 on the Three-Dimensional Culture of Ovarian Preantral Follicles and Superovulation Rates in Mice. *Biology (Basel).* 2022;11(6). DOI:10.3390/biology11060833
30. Young CH, Snow B, DeVore SB, et al. Progesterone stimulates histone citrullination to increase IGFBP1 expression in uterine cells. *Reproduction.* 2021;162(2):117-27. DOI:10.1530/REP-21-0132
31. Пустотина О.А. Фенотипы синдрома поликистозных яичников. *Фарматека.* 2023;30(4-5):156-63 [Pustotina OA. Polycystic ovary syndrome phenotypes. *Pharmateca.* 2023;30(4-5):156-63 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.4-5.156-163

32. WHO/SRH and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/ Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2022 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2022.
33. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii (Adaptirovannyi dokument «Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratseptsii VOZ, 5-e izdanie, 2015»). Moscow. 2023 (in Russian)].
34. Family Planing: A global handbook for providers. Update 4th edition. 2022. Available at: www.fphandbook.org. Accessed: 15.08.2024.
35. Schrager S, Larson M, Carlson J, et al. Beyond Birth Control: Noncontraceptive Benefits of Hormonal Methods and Their Key Role in the General Medical Care of Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(7):937-43. DOI:10.1089/jwh.2019.7731
36. Naessén S, Carlström K, Byström B, et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):548-4. DOI:10.1016/j.psyneuen.2007.03.008
37. Honma S, Iwamura S, Iizuka K, et al. Identification and anti-androgenic activity of the metabolites of 17alpha-acetoxy-6-chloropregna-4,6-diene-3,20-dione (chlormadinone acetate) in the rat, rabbit, dog and man. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1977;25(8):2019-31. DOI:10.1248/cpb.25.2019
38. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Никоноркина И.Ю. Оценка лечебных эффектов и влияния на сексуальную активность препарата Белара. *Гинекология*. 2015;17(3):88-92 [Pestrikova TYu, Yurasova EA., Nikonorkina IYu. Evaluation of therapeutic effects and impact on the sexual activity of Belara. *Gynecology*. 2015;17(3):88-92 (in Russian)].
39. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig*. 2008;28(12):783-91. DOI:10.2165/0044011-200828120-00006
40. Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res*. 2006;37(7):907-13. DOI:10.1016/j.arcmed.2006.05.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Н.М. Подзолкова^{1,2}, И.Е. Фадеев^{✉1,3}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, Т.Н. Полётова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин – одна из важных проблем здравоохранения во всем мире. Диагноз устанавливается на основании клинических критериев. Эмпирическая терапия антибиотиками является основой стандартного лечения. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и связанные с этим неудачи стандартной терапии требуют поиска дополнительных мер помимо прописанных в клинических рекомендациях. Системная энзимотерапия представляется наиболее приемлемым инструментом улучшения исходов лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, диагноз, эмпирическая антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, системная энзимотерапия, Вобэнзим

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Кузнецов Р.Э., Полётова Т.Н. Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2024;26(4):318–324. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202897

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease: A review

Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Igor E. Fadeev^{✉1,3}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Tatiana N. Poletova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Davidovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Pelvic inflammatory disease in women is one of the most important public health problems worldwide. The diagnosis is made based on clinical criteria. Empirical antibiotic therapy is the cornerstone of standard treatment. Antibiotic resistance and associated failures of standard therapy require the search for additional measures beyond those recommended in the clinical guidelines. Systemic enzyme therapy appears to be the most appropriate treatment for improving pelvic inflammatory disease outcomes.

Keywords: pelvic inflammatory disease, diagnosis, empiric antibiotic therapy, antibiotic resistance, systemic enzyme therapy, Wobenzym

For citation: Podzolkova NM, Fadeev IE, Kuznetsov RE, Poletova TN. Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease: A review. Gynecology. 2024;26(4):318–324. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202897

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ и ОМТ) у женщин занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости. Помимо непосредственно эпизодов острого (экссудативного) воспаления значительное влияние на репродуктивное здоровье и качество жизни женщин оказывают

последствия перенесенного ВЗОМТ, которые в совокупности представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1–3]. При этом наиболее уязвимой группой женской популяции оказываются подростки и молодежь, т.е. та часть населения, с которой связаны наибольшие надежды в плане улучшения демогра-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Фадеев Игорь Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». E-mail: iefadeev@mail.ru

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Полётова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉Igor E. Fadeev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Davidovsky City Clinical Hospital. E-mail: iefadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

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

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3911-7954

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1131-477X

фических показателей в любой стране мира. Нередко при нулевом паритете заболеваемость ВЗОМТ в этой возрастной группе оказывается в 2 раза выше, чем у женщин старше 25 лет [4, 5].

Известно, что наиболее часто ВЗОМТ возникают у сексуально активных женщин в результате проникновения патогенов, передаваемых половым путем, а также при распространении условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), составляющих экосистему влагалища, из нижних отделов половых путей в матку и фаллопиевы трубы с потенциальным вовлечением в воспалительный процесс брюшины, параметриальной клетчатки и соседних ОМТ. Анатомические особенности женского организма, а именно связь брюшной полости через маточные трубы, матку и влагалище с внешней средой, способствуют восходящему распространению инфекций полового тракта [2, 6]. Хотя непосредственная угроза для жизни больной при острых ВЗОМТ возникает относительно редко и, как правило, при осложненных формах гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, долгосрочные патологические последствия этих заболеваний у женщин, к сожалению, часты, и они включают бесплодие, невынашивание беременности, эктопическую беременность, развитие спаечного процесса и хронической тазовой боли [7].

Бесплодие может быть следствием ВЗОМТ независимо от того, имеет ли пациентка клинически выраженные симптомы инфекции ОМТ или заболевание протекает бессимптомно, что наблюдается в 20–25% случаев. Потенциально любая инфекция способна вызвать необратимое повреждение маточных труб, включая потерю клеток мерцательного эпителия и окклюзию просвета. При всем том с большей вероятностью нарушение репродуктивной функции возникнет, если ведущей инфекционной причиной ВЗОМТ являются *Chlamydia trachomatis*. Влияние воспаления на фертильность может быть значительным: некоторые исследователи выявили пятикратное увеличение частоты бесплодия у женщин с указанием на ВЗОМТ в анамнезе, особенно если это повторные эпизоды воспаления или имелось его осложненное течение, а также позднее начало эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) [8].

Проведенное нами исследование [9] показало, что при воспалении происходят деструктивные изменения телоцитов – нейроэффекторных коммуникационных клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогену и прогестерону и ответственных за активность гладких мышц в маточных трубах. Уменьшение количества телоцитов при остром и хроническом воспалении разрушает трехмерную организацию клеточного матрикса в стромальном компартменте маточной трубы, ослабляет межклеточную сигнализацию и сократимость маточной трубы, что в итоге способствует нарушению моторики органа [10]. По данным ряда авторов, ультраструктурные повреждения и уменьшение числа телоцитов, а также их отростков (телоподий) в ткани маточных труб, мио- и эндометрия при воспалении могут стать одной из причин развития иммуноопосредованного бесплодия [11]. Предположительно не только поражение маточных труб, но и хронический эндометрит существенно уменьшает шансы успешного деторождения. Именно с ним связывают повторные неудачи применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия, а также высокую вероятность формирования синдрома привычной потери беременности [12, 13].

Помимо бесплодия с повреждением маточных труб после перенесенного ВЗОМТ связан и повышенный риск эктопической беременности. Согласно исследованию L. Jennings и со-

авт., частота наступления внематочной беременности после единственного эпизода ВЗОМТ составляет примерно 7,8%, в то время как у женщин без указания на перенесенное ВЗОМТ вероятность эктопической беременности не превышает 1,3% [8].

Хроническая тазовая боль, связанная с воспалением, наблюдается у 10–30% больных, перенесших ВЗОМТ [14]. В случае несвоевременной диагностики патологического процесса и/или неадекватной терапии, неоднократных рецидивов заболевания в структурах ноцицептивной системы образуются участки повышенной возбудимости, способные функционировать в автономном режиме без дополнительной активации эндо-/экзогенными стимулами. Таким образом, даже после купирования острой стадии воспаления на фоне пролиферативных изменений наблюдается нарушение структуры ноцицепторов и нервных волокон, в том числе за счет повышенного количества макрофагов в них, что может привести к усугублению болевого симптома и впоследствии – к формированию нейропатической или дисрегуляторной хронической тазовой боли.

Согласно данным исследования PEACH (Pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health – «Оценка ВЗОМТ и клиническое состояние»), в течение 3 лет наблюдения после впервые выявленного заболевания повторные эпизоды отмечаются у 15% пациенток, а в течение 7 лет – у 21% пациенток, и риски описанных неблагоприятных исходов у них кратно возрастают. Так, риск бесплодия удваивается с каждым последующим эпизодом острого воспаления. M. Trent и соавт. подсчитали, что больные рецидивирующим сальпингитом в 2 раза чаще жалуются на бесплодие и в 4 раза чаще – на хроническую боль по сравнению с женщинами, перенесшими единственный эпизод ВЗОМТ [14]. Исходя из этого правомочен вывод о том, что профилактика рецидивов столь же приоритетная задача, как и своевременное адекватное лечение больных ВЗОМТ [15].

В современной этиологической структуре ВЗОМТ преобладают микробные ассоциации с доминированием УПМ, включая анаэробные микроорганизмы и грибы. Однако к абсолютным патогенам, участвующим в развитии ВЗОМТ, по-прежнему относят *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* [16]. В связи с этим усилия ряда европейских стран по внедрению программ скрининга на наличие инфекций, передаваемых половым путем, среди молодежи, хотя и не бесспорны и экономически затратны, тем не менее привели к выраженному снижению заболеваемости ВЗОМТ. Например, в Англии на фоне проведения Национальной программы скрининга с 2009 по 2019 г. заболеваемость ВЗОМТ, связанная с хламидийной и гонорейной инфекциями, снизилась на 58 и 34% соответственно, при этом на 37% уменьшилась совокупная (общая) заболеваемость ВЗОМТ, связанная в том числе с иными условно-патогенными возбудителями заболевания [17]. Полимикробные ассоциации аэробных и анаэробных УПМ, доказательно имеющих значение в этиологии ВЗОМТ, включают *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. и т.д. Преобладание в этиологии ВЗОМТ ассоциаций УПМ на фоне нарушенных барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета способствует хроническому рецидивирующему течению заболевания, активации аутоиммунных процессов, а также атипичным клиническим проявлениям, зависящим от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей [1]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention –

Таблица 1. Российские и международные рекомендации по лечению ВЗОМТ (амбулаторный режим)
Table 1. Russian and international guidelines for the treatment of pelvic inflammatory disease (outpatient settings)

Амбулаторная терапия	Рекомендации по лечению ВЗОМТ		
	Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ (2019 г.) [21]	Европейские рекомендации по лечению ВЗОМТ (2017 г.) [6]	Клинические рекомендации Минздрава России «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2021 г.) [20]
Рекомендованный режим	- Цефтриаксон 500 мг однократно, далее амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней - Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней	- Цефтриаксон в/м 500 мг однократно (цефокситин 2 г однократно, пробенецид 1 г), далее амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней (уровень доказательности IA, A) - Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 14 дней (уровень доказательности IB, A)	- Цефтриаксон 250 мг в/м однократно + доксициклин 100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней ± метронидазол 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней - Цефтриаксон 500 мг в/м, разовая доза 100 мг перорально каждые 12 ч + доксициклин 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней - Офлоксацин перорально 400 мг каждые 12 ч + метронидазол перорально 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней (офлоксацин может быть заменен левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки) - Левофлоксацин перорально 500 мг каждые 24 ч + метронидазол перорально 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней
Альтернативный режим	- Цефтриаксон в/м 500 мг, далее азитромицин 1 г/нед 2 нед - Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 14 дней	—	Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки или офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 14 дней ± метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 14 дней

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: в/м – внутримышечно.

CDC, Атланта, США), до 80% бактериальных инфекций, поражающих людей в западных странах, и ВЗОМТ в данном случае не исключение, не подпадают под постулаты Коха «один возбудитель – одно заболевание», а вызываются широкими ассоциациями микроорганизмов, к тому же часто организованными в биопленки [7]. Именно поэтому сегодня рецидивирующие урогенитальные инфекции больше не следует рассматривать исключительно как инфекции, поддерживаемые одним патогенным штаммом, а скорее как полимикробный синдром, характеризующийся значительным увеличением аэробной, анаэробной бактериальной и грибковой нагрузки с возможным, но далеко не обязательным доминирующим патогеном [18]. Несмотря на прогресс инструментальных и лабораторных методов исследования, диагностика ВЗОМТ по-прежнему базируется на клинических данных, хотя вероятность нозологических и топических ошибок в этих случаях приближается к 20%. Формализованный диагноз устанавливается на основании диагностических критериев, предложенных CDC [7]. Эти критерии в течение многих лет сохраняют актуальность и тиражируются другими международными и многими национальными клиническими руководствами.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, европейским и британским руководствам [6, 19, 20], принципиальной основой лечения острых ВЗОМТ является максимально ранняя эмпирическая АБТ, которую следует назначать сразу после установления диагноза. При заболеваниях легкой и умеренной степени тяжести лечение рационально начинать в амбулаторных условиях с перорального приема антибиотиков широкого спектра действия (табл. 1). С учетом относительно низкой специфичности клинической диагностики для некоторых больных эмпирическая АБТ неизбежно окажется избыточной, но и в этих случаях назначение антибиотиков представляется меньшим злом по сравнению с отказом от них в случаях стертого течения реально существующих ВЗОМТ, в первую очередь в группе сексуально активных молодых женщин и/или при выявлении доказанных факторов риска ВЗОМТ [22]. До начала применения антибиотиков у больной необходимо осуществить забор материала для бактериоскопических, бактериологических и молекулярных исследований, результаты

которых, возможно, позволят в дальнейшем провести коррекцию лечения [20].

В дополнение к антибиотикам в терапевтическую схему, согласно действующим клиническим рекомендациям, включают нестероидные противовоспалительные препараты. Помимо обезболивания и купирования лихорадки препараты этой группы могут служить средством уменьшения воспаления и последующего фиброза, которые приводят к повреждению маточных труб, связанному с ВЗОМТ и их осложнениями, хотя эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике поздних осложнений изучена слабо (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 2) [20, 23].

Тяжелое или осложненное течение ВЗОМТ с выраженными симптомами интоксикации, а также отсутствие эффекта от эмпирической пероральной антибактериальной терапии требует госпитализации больной [20], пересмотра стратегии противомикробной терапии и обязательного перехода на внутривенное болюсное введение антибиотиков в сочетании с рациональной инфузионной терапией (табл. 2).

Следует заметить, что, по данным недавно опубликованного статистического обзора и метаанализа, включившего все рандомизированные клинические исследования, проведенные с 1944 по 2020 г., не выявлено статистически значимых различий в безопасности и эффективности различных режимов АБТ при легких, средне- и тяжелых клинических формах ВЗОМТ [24].

На любом этапе лечения принципиально важна оценка эффективности АБТ, которую необходимо осуществить в течение первых 24–48–72 ч от ее начала. Консервативное ведение больных с осложненными формами ВЗОМТ при условии тщательного динамического мониторинга лабораторно-инструментальных данных может быть допустимо у молодой пациентки с нереализованной репродуктивной функцией. Однако эффективность такого подхода при осложненных формах гнойных воспалительных заболеваний придатков матки невысока: только 85% тубоовариальных абсцессов диаметром от 4 до 6 см регрессируют на фоне АБТ, менее 40% абсцессов диаметром 10 см и более отвечают на лечение АБ-препаратами (АБП) [7]. Отсутствие или недостаточный клинический эффект консервативной

Таблица 2. Международные рекомендации по лечению ВЗОМТ (стационарный режим)**Table 2. International guidelines for the treatment of pelvic inflammatory disease (inpatient settings)**

Стационарная терапия	Рекомендации по лечению ВЗОМТ		
	Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ (2019 г.) [21]	Европейские рекомендации по лечению ВЗОМТ (2017 г.) [6]	Рекомендации CDC (США) по лечению инфекций, передаваемых половым путем (2021 г.) [7]
Рекомендованный режим	• Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч. Далее доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA) • Клиндамицин в/в 900 мг 3 раза в сутки + гентамицин в/в в нагрузочной дозе 2 мг/кг с последующей дозой 1,5 мг/кг 3 раза в день либо 7 мг/кг 1 раз в день. Далее клиндамицин 450 мг перорально 4 раза в сутки или доксициклин перорально 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол перорально по 400 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA)	• Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч. Далее доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA, A) • Клиндамицин в/в 900 мг 3 раза в сутки + гентамицин в/м или в/в 3–6 мг/кг 1 раз в сутки с почечным мониторингом. Далее клиндамицин 450 мг перорально 4 раза в сутки или доксициклин перорально 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IB, A)	• Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Цефотетан 2 г в/в каждые 12 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Цефокситин 2 г в/в каждые 6 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч
Альтернативный режим	• Офлоксацин 400 мг в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB) • Ципрофлоксацин 200 мг каждые 12 ч + доксициклин в/в (или перорально) 100 мг каждые 12 ч + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB)	• Офлоксацин 400 мг в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB, A) • Цефтриаксон 500 мг однократно + азитромицин 1 г перорально однократно с повторным приемом 1 г через 7 дней (уровень доказательности IB, A)	• Ампициллин + сульбактам 3 г в/в каждые 6 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч + гентамицин в/в или в/м в нагрузочной дозе 2 мг/кг, затем в дозе 1,5 мг/кг каждые 8 ч (либо в дозе 3–5 мг/кг 1 раз в день). Через 24 ч после клинического улучшения рекомендуется переход на пероральную терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в сутки и метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки до завершения 14-дневной АБТ

Примечание. АБТ – антибактериальная терапия, в/в – внутривенно.

терапии требуют уточнения или пересмотра диагноза, возможного изменения режима АБТ, но чаще – тактики лечения в пользу хирургических методов (лапаротомии, лапароскопии, трансвагинального дренирования гнойных образований под ультразвуковой навигацией). Сроки, доступ и объем оперативного лечения во всех руководствах имеют рекомендательный характер. Вместе с тем своевременное выполнение хирургического вмешательства при осложненных формах ВЗОМТ сокращает сроки клинического выздоровления, снижает риск последующего рецидива воспаления и значительно повышает шансы на спонтанное наступление беременности и деторождение в дальнейшем до 32–63% [25, 26].

К сожалению, даже при своевременной диагностике и раннем начале адекватной эмпирической АБТ, строгой приверженности пациентки врачебным назначениям остается актуальной проблема формирования устойчивости возбудителей ВЗОМТ к антибиотикам, что приводит к селекции бактерий со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и доминированию их в этиологии любых инфекционных заболеваний, и ВЗОМТ в данном случае не является исключением [27]. Устойчивость к АБ и анти-септическим препаратам универсальна, наблюдается во всех регионах мира и распространяется в глобальных масштабах. Только в Европе с нею связывают ежегодно более 2 млн новых случаев заболеваний, 25 тыс. дополнительных смертей, неуклонно растущие расходы на здравоохранение [28]. Поскольку принципиально новых противомикробных препаратов (ПМП) фармацевтическая индустрия уже несколько десятилетий не предлагает, прогнозируется, что из-за растущей распространенности бактерий с МЛУ к 2050 г. ежегодная мировая летальность по причине инфекций, вызванных резистентными возбудителями, выйдет на

лидирующие позиции в структуре общей смертности, прогнозируемый показатель которой достигнет 10 млн [28].

Доказано, что устойчивость к антибиотикам позволяет бактериям выживать *in vivo* при воздействии антибиотика, даже если они полностью чувствительны к нему в условиях лабораторного тестирования [29]. Это наследуемая способность микроорганизмов расти при высоких концентрациях антибиотиков затрудняет индивидуальный подбор адекватной АБТ, что увеличивает частоту осложнений воспалительного процесса, вплоть до летальных исходов [30]. На практике МЛУ определяется количественно посредством измерения минимальной ингибирующей концентрации конкретного антибиотика, при которой устойчивые бактерии способны размножаться и расти, но которая смертельна для других штаммов микроорганизмов. При этом отсутствует естественная внутренняя устойчивость из-за отсутствия или присутствия определенных структур, приводящих к неэффективности тех или иных антибиотиков.

Однако в настоящее время основные медицинские проблемы связаны с тем, что бактерии могут приобретать устойчивость к АБП в результате генетических мутаций в хромосомах или вследствие вертикального переноса генов хромосом или горизонтального вне хромосомных плазмид, передавая эту способность от устойчивых микроорганизмов к бактериям, ранее чувствительным к АБТ. К устойчивости на уровне бактериальной клетки могут приводить хорошо исследованные молекулярные механизмы:

- 1) уменьшение внутриклеточных концентраций антибиотика, что связано со снижением проницаемости мембраны бактериальной клетки (например, при структурной перестройке, вследствие мутаций переносчиков) или увеличением оттока химиотерапевтических препаратов с помощью субстратно-специфических насосов;

- 2) модификация мишени антибиотика за счет спонтанных мутаций или посттрансляционных модификаций молекулы-мишени антибиотика, вызывающая конформационные изменения, что влечет за собой их неэффективное связывание;
- 3) возможна инаktivация препарата путем переноса химических групп или разрушения антибиотика гидролизом [31, 32].

Помимо этого изучен и 4-й механизм устойчивости микроорганизмов, который развивается на супрацеллюлярном уровне при формировании биопленок. Биопленки представляют собой упорядоченную группу микроорганизмов (например, *E. coli*, *C. trachomatis*), живущих в производимом ими внеклеточном полимерном матриксе (ВПМ), которые склеиваются друг с другом на живых или неживых поверхностях и, взаимодействуя, демонстрируют значительные различия в скорости роста и экспрессии генов по сравнению с их планктонной формой [33]. Доказано, что биопленки производят молекулы, которые могут усилить воспаление, вызвать некроз и гибель клеток [34, 35].

Формирование биопленки – многоступенчатый сложный процесс, который включает переход бактерий из свободно плавающей планктонной формы в оседлую и структурированную. Зрелая биопленка на 10–25% объема состоит из микробных клеток и на 75–90% – ВПМ собственного производства, представляющего собой гетерогенную трехслойную структуру с внутренним регулирующим слоем, средним микробным базовым слоем и внешним защитным слоем, населенным планктонной формой микроорганизмов [36]. ВПМ образует каркас, удерживающий бактерии в едином сообществе, в частности обеспечивая межклеточную коммуникацию, способствуя тем самым круговороту питательных веществ, а также поддерживая доступность ДНК для горизонтального переноса генов. Описанный механизм действует как защитный барьер против воздействия внешних факторов и системы иммунной защиты организма-хозяина [37, 38]. Благодаря образованию персистирующих клеток, развитию адаптивных реакций на стресс, ограничению питания, меньшей активности роста и метаболизма, очень слабого проникновения антибиотиков в компоненты матрицы биопленки формируется многослойная защитная система инаktivации ПМП [39, 40]. Следует подчеркнуть, что лечение антибиотиками может иметь эффект на бактерии в планктонной фазе, которые высвобождаются биопленкой и являются причиной инфекционных обострений, но не в состоянии устранить устойчивое бактериальное сообщество, содержащееся в ней.

Последнее обстоятельство, а также то, что в ближайшее время в клинической практике не появится принципиально новых АБП, разработка стратегических подходов к преодолению устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам и антисептикам, например путем воздействия на стабильность биопленок, становится приоритетной задачей экспериментальной и практической медицины [41, 42].

Одно из таких направлений – использование в сочетании с АБП системной энзимотерапии (СЭТ), в частности препарата Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые, «МУКОС фарма», Германия), представляющего собой комбинацию натуральных протеолитических ферментов растительного и животного происхождения с добавлением гликозида флавоноида кверцетина (рутозида). Согласно данным многочисленных исследований, Вобэнзим® оказывает положительное воздействие на течение воспалительного процесса, снижая вероятность его перехода в хроническую форму.

Преодолевая кишечный барьер, ферментные комплексы препарата накапливаются в зоне патологического процесса, где обеспечивают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторичное анальгезирующее воздействие. Патогенетические механизмы действия данного лекарственного средства при ВЗОМТ также связаны с нарушением двух из четырех указанных ранее факторов устойчивости бактерий к антибиотикам: повышение эффективности АБП в очаге воспаления за счет улучшения доступности рецепторного аппарата клетки-носителя и возбудителя [43] и перегрузки бактериальных насосов, выводящих антибиотики; способностью разрушать (повреждать) структуру биопленки [44], с одной стороны. С другой стороны, при совместном применении с Вобэнзим® происходит:

- увеличение концентрации ПМП за счет улучшения условий доставки этиотропных препаратов;
- улучшение всасывания;
- улучшение микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентное взаимодействие с транспортными белками крови – α -2-макроглобулином и прочими транспортными белками;
- усиление некролиза;
- усиление эффекта санации в очаге воспаления;
- очищение клеточной мембраны как клетки-хозяина (носителя), так и возбудителя;
- увеличение проницаемости мембран [43].

Доказано, что таким образом повышается эффективность воздействия ПМП, уменьшается вероятность развития нежелательных и токсических эффектов химиотерапии, нормализуется состояние микробиома кишечника [45].

Анализ релевантных данных литературы показывает, что препарат Вобэнзим® эффективен в комплексной терапии ВЗОМТ и их последствий, в частности сокращении сроков клинического выздоровления и продолжительности госпитализации [46], снижении риска рецидивов острого воспаления [47] и повышении шансов спонтанного деторождения в дальнейшем [48]. Интересным также представляется урологический опыт применения СЭТ: по данным систематического обзора с метаанализом, комплексная терапия с добавлением препарата Вобэнзим® в 11 раз повышает шанс полной эрадикации возбудителя при терапии хронического бактериального простатита [49].

Несмотря на значительный позитивный опыт применения в лечении ВЗОМТ, СЭТ пока не включена в стандартные клинические рекомендации. Однако с учетом особой медико-социальной важности проблем бесплодия и хронической тазовой боли нам представляется оправданным уже сейчас рассмотреть возможность назначения Вобэнзим® в дополнение к стандартным рекомендациям молодым женщинам с перспективными репродуктивными планами, а также их применение в группе пациенток с рецидивирующим течением ВЗОМТ, недостаточной эффективностью стандартной эмпирической АБТ, формированием МЛУ.

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, 2022 [Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. GM Savel'evoy, GT Sukhikh, VN Serova, et al. 2-e izd., pererab, i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian)].
2. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – STI-associated syndromes guide: Pelvic inflammatory disease. 2021. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sti-associated-syndromes/pelvic-inflammatory-disease.html>. Accessed: 10.05.2024.
3. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: What do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect.* 2000;76:80-7. DOI:10.1136/sti.76.2.80
4. Shafer MA, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in adolescent females. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and sequelae. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(3):513-32. DOI:10.1016/s0031-3955(16)36683-4
5. Goyal M, Hersh A, Luan X, et al. National trends in pelvic inflammatory disease among adolescents in the emergency department. *J Adolesc Health.* 2013;53(2):249-52. DOI:10.1016/j.jadohealth.2013.03.016
6. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29(2):108-14. DOI:10.1177/0956462417744099
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. DOI:10.15585/mmwr.r7004a1
8. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. 2023. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID:29763134
9. Чекмарева И.А., Скрипченко Д.В., Кузнецов Р.Э., и др. Ультраструктура интерстициальных кахалеподобных клеток при остром сальпингите. *Морфология.* 2020;157(2-3):234-5 [Chekmareva IA, Skripchenko DV, Kuznetsov RE, et al. Ultrastructure of interstitial cajal-like cells in acute salpingitis. *Morphology.* 2020;157(2-3):234-5 (in Russian)].
10. Gandahi JA, Chen SF, Yang P, et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in hen oviduct. *Poult Sci.* 2012;91(6):1410-7. DOI:10.3382/ps.2011-01918
11. Edelstein L, Fuxe K, Levin M, et al. Telocytes in their context with other intercellular communication agents. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;55:9-13. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.03.010
12. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: Endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
13. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927-31. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.06.044
14. Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: Findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis.* 2011;38(9):879-81. DOI:10.1097/OLQ.0b013e31821f918c
15. Das BB, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: Improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist.* 2016;9:191-7. DOI:10.2147/IDR.S91260
16. Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A review of the challenges and complexities in the diagnosis, etiology, epidemiology, and pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl. 2):S23-8. DOI:10.1093/infdis/jiab116
17. Davis G, Horner P, Price M, et al. What do diagnoses of pelvic inflammatory disease in specialist sexual health services in England tell us about chlamydia control? *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl. 2):S113-20. DOI:10.1093/infdis/jiab175
18. Verstraelen H, Swidinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):86-9. DOI:10.1097/QCO.0b013e32835c20cd
19. 2018 United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Available at: https://www.bashh.org/_userfiles/pages/files/resources/pid2018.pdf. Accessed: 10.05.2024.
20. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации Минздрава России. М. 2021 [Vospalitel'nye bolezni zhenskih tazovyh organov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Moscow. 2021 (in Russian)].
21. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update). Available at: https://www.bashh.org/_userfiles/pages/files/resources/pidupdate2019.pdf. Accessed: 10.05.2024.
22. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic inflammatory disease: Diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician.* 2019;100(6):357-64. PMID:31524362
23. Dhasmana D, Hathorn E, McGrath R, et al. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: A systematic review. *Syst Rev.* 2014;3:79. DOI:10.1186/2046-4053-3-79
24. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD010285. DOI:10.1002/14651858.CD010285.pub3
25. Zhu S, Ballard E, Khalil A, et al. Impact of early surgical management on tubo-ovarian abscesses. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1097-101. DOI:10.1080/01443615.2020.1821620
26. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(10):681-9. DOI:10.1097/OGX.0b013e3181b8b0d6
27. Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. Multidrug resistance: An emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:541340. DOI:10.1155/2014/541340
28. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med.* 2013;368(4):299-302. DOI:10.1056/NEJMp1215093.
29. Brauner A, Shores N, Fridman O, Balaban NQ. An experimental framework for quantifying bacterial tolerance. *Biophys J.* 2017;112(12):2664-71. DOI:10.1016/j.bpj.2017.05.014
30. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(5):320-30. DOI:10.1038/nrmicro.2016.34
31. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51. DOI:10.1038/nrmicro3380
32. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e51034. DOI:10.15252/embr.202051034
33. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Saadia Andleeb S. Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *Res Rev J Microbiol Biotechnol.* 2015;4(3):1-15.
34. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбеян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопле-

- нок. *Микробиология*. 2010;79(4):435-46 [Smirnova TA, Didenko LV, Azizbekyan RR, Romanova YM. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. *Microbiology*. 2010;79(4):435-46 (in Russian)]. DOI:10.1134/S002626171004003X
35. Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(5-6):70-7 [Khryanin AA. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):70-7 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77
36. Zhao X, Zhao F, Wang J, Zhong N. Biofilm formation and control strategies of foodborne pathogens: Food safety perspectives. *RSC Adv*. 2017;7(58):36670-83. DOI:10.1039/C7RA02497E
37. Flemming HC, Wingender J, Griebe T, Mayer C. Physico-chemical properties of biofilms. In: *Biofilms: Recent advances in their study and control*. Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 2000.
38. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011
39. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2002;292(2):107-13. DOI:10.1078/1438-4221-00196
40. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2017;41(3):276-301. DOI:10.1093/femsre/fux010
41. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701-18. DOI:10.1007/s42770-021-00624-x
42. Luo Y, Yang Q, Zhang D, Yan W. mechanisms and control strategies of antibiotic resistance in pathological biofilms. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31(1):1-7. DOI:10.4014/jmb.2010.10021
43. Стернин Ю.И., Тец В.В., Кнорринг Г.Ю. Современные возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Главный врач Юга России*. 2010;3(22):17-20 [Sternin YuI, Tetz VV, Knorring GY. Modern possibilities of optimization of antibacterial therapy. *Chief Physician of the South of Russia*. 2010;3(22):17-20 (in Russian)].
44. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биопленок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024;69(1-2):10-4 [Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(1-2):10-4 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14
45. Biziulevicius GA. Where do the immunostimulatory effects of oral proteolytic enzymes ('systemic enzyme therapy') come from? Microbial proteolysis as a possible starting point. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1386-8. DOI:10.1016/j.mehy.2006.05.051
46. Сидоренко В.Н., Якубович Е.Г., Подрезенко Е.Ф., Красницкий А.В. Оптимизация ведения послеоперационного периода у гинекологических пациенток с воспалительными заболеваниями придатков матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;(3):118-23 [Sidorenko V, Yakubovich E, Podrezhenko E, Krasnitskiy A. Prevention of complications in gynecological patients with inflammatory diseases of the uterine adnexa. *Reproductive Health Eastern Europe*. 2015;(3):118-23 (in Russian)].
47. Царегородцева М.В. Особенности терапии аутоиммунной овариальной недостаточности при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. *Медицинский совет*. 2012;(7):24-7 [Tsaregorodtseva MV. Features of therapy of autoimmune ovarian insufficiency in chronic pelvic inflammatory diseases. *Medical Council*. 2012;(7):24-7 (in Russian)].
48. Кохно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2022;12:159-64 [Kokhno NI, Gorshkova OV, Molodtsova LYU. Efficiency of systemic enzyme therapy in the combination treatment of pelvic inflammatory diseases in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;12:159-64 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.294
49. Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., и др. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа. *Урологические ведомости*. 2024;14(1):51-64 [Kupriyanov YA, Zaitsev AV, Bernikov AN, et al. Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2024;14(1):51-64 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved626639

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Тазовые дисфункции у женщин как следствие анатомо-функциональных изменений тазового дна во время беременности и отражение адаптации к родам

А.А. Безменко, А.С. Староверова✉

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре раскрыты гормональные и биохимические изменения во время беременности, оказывающие многостороннее влияние на структуру и функцию тазового дна и являющиеся адаптационным механизмом к растяжению в момент прохождения ребенка по родовым путям. Показано, что дебют тазовых дисфункций во время беременности есть отражение этапов ремоделирования соединительной ткани. Беременность как дополнительный фактор, влияющий на функцию тазового дна, может быть триггерным механизмом к развитию пролапса тазовых органов. У беременных с недостаточной адаптацией тазового дна чаще случаются травмы во время родов, а нарушения процессов ремоделирования синтеза компонентов соединительной ткани приводят к пролапсу тазовых органов и тазовым дисфункциям в последующем. Механизм нарушения ремоделирования соединительной ткани тазового дна во время беременности остается не до конца ясным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ремоделирование, соединительная ткань, тазовое дно, беременность

Для цитирования: Безменко А.А., Староверова А.С. Тазовые дисфункции у женщин как следствие анатомо-функциональных изменений тазового дна во время беременности и отражение адаптации к родам. Гинекология. 2024;26(4):326–330. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203015

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pelvic dysfunction in women as a consequence of anatomical and functional changes of the pelvic floor during pregnancy and a reflection of adaptation to childbirth: A review

Aleksandr A. Bezmenko, Anna S. Staroverova✉

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review describes hormonal and biochemical changes during pregnancy that have a multifaceted effect on the structure and function of the pelvic floor and are an adaptive mechanism for stretching during the baby's passage through the birth canal. It has been shown that the onset of pelvic dysfunctions during pregnancy is a reflection of the stages of connective tissue remodeling. Pregnancy, as an additional factor affecting pelvic floor function, may be a trigger for pelvic organ prolapse. In pregnant women with insufficient adaptation of the pelvic floor, injuries during childbirth are more common, and disorders of remodeling the connective tissue components lead to pelvic organ prolapse and subsequent pelvic dysfunction. The mechanism of impaired pelvic floor connective tissue remodeling during pregnancy remains unclear and requires further research.

Keywords: remodeling, connective tissue, pelvic floor, pregnancy

For citation: Bezmenko AA, Staroverova AS. Pelvic dysfunction in women as a consequence of anatomical and functional changes of the pelvic floor during pregnancy and a reflection of adaptation to childbirth: A review. Gynecology. 2024;26(4):326–330. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203015

Введение

Термин «тазовые расстройства», или «тазовые дисфункции», объединяет ряд заболеваний, которые значительно влияют на качество жизни женщин. К ним относят генитальный пролапс, недержание мочи, газов, фекальную инконтиненцию, а также сексуальные дисфункции и синдром хронической тазовой боли. Некоторые специалисты используют термин «дисфункция тазового дна»,

подчеркивая, что в основе указанной группы заболеваний лежат нарушения функции целого комплекса тканей, включая мышцы промежности, диафрагму таза и урогенитальную диафрагму. Совместный отчет Международной урогинекологической ассоциации (IUGA, International Urogynecological Association) и Международного общества по борьбе с недержанием мочи (ICS, International Continence Society) 2017 г. о терминологии дисфункции женского тазо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Староверова Анна Сергеевна – врач – акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отделением клиники акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: annafrumkin@mail.ru; SPIN-код: 5109-0579

Безменко Александр Александрович – канд. мед. наук, доц., врио нач. каф. и клиники акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». SPIN-код: 8739-9920

✉ Anna S. Staroverova – obstetrician, Department Head, Kirov Military Medical Academy. E-mail: annafrumkin@mail.ru; Scopus ID: 57222085445; ORCID: 0000-0003-0916-4012

Aleksandr A. Bezmenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. Scopus ID: 55589573600; ORCID: 0000-0003-2837-1260

вого дна включает более 250 определений отдельных состояний и нарушений функции тазового дна. В 2022 г. дополнительно разработан сборник по терминологии для оценки и лечения нарушений тазового дна, связанных с акушерскими осложнениями, включивший в себя уже порядка 350 различных дефиниций, связанных с этой группой заболеваний.

В настоящее время существует множество доказанных факторов риска развития пролапса тазовых органов (ПТО) и сопряженной с ним тазовой дисфункции. Непосредственной причиной ПТО следует считать хроническое повышение внутрибрюшного давления. К подобного рода факторам следует отнести: тяжелый физический труд, чрезмерные физические нагрузки, длительное статическое положение, хронические заболевания, сопровождающиеся кашлем, хронические запоры. При этом очевидно, что изолированное повышение внутрибрюшного давления не может играть определяющую роль в развитии ПТО, оно действует только в совокупности с предрасполагающими факторами, такими как травмы связочного аппарата половых органов и фасциальных структур тазового дна, системная слабость соединительной ткани, микроциркуляторные, трофические и гормональные нарушения, прогрессирующие с возрастом.

Беременность как фактор риска ПТО

Подавляющее большинство литературных данных, показывающих, что у рожавших женщин распространенность ПТО и тазовых дисфункций выше, чем у нерожавших, привело к представлению о том, что подобные заболевания являются долгосрочным последствием травмы, полученной во время родов, и что сами роды следует относить к основному фактору риска. Однако тот факт, что кесарево сечение не обеспечивает полной защиты от развития ПТО в более позднем возрасте, указывает на то, что не только вагинальные роды, но и сама беременность может вызывать стойкие нарушения функции и анатомического положения тазовых органов [1, 2]. M. Sliker-ten Hove и соавт. (2009 г.) разработали прогностическую модель по оценке риска ПТО на основании обследования 1869 женщин старше 45 лет, которая продемонстрировала, что женщины, у которых симптомы недержания мочи и ПТО присутствовали во время беременности, чаще страдают от этого заболевания в более позднем возрасте [3]. C. Chaliha и соавт. (1999 г.) при обследовании 549 первородящих женщин показали, что распространенность недержания мочи до, во время и после беременности составила 3,6, 43,7 и 14,6%, недержание кала – 0,7, 6,0 и 5,5% соответственно. Результаты исследования указывают на более частое развитие тазовых дисфункций во время беременности по сравнению с послеродовым периодом [4]. Большинство исследователей указывают на снижение риска развития недержания мочи у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке [5, 6]. Однако развитие стрессового недержания мочи (СНМ) в послеродовом периоде не может быть полностью объяснено травмой, полученной в результате родов, поскольку, по результатам исследования E. Schytt и соавт. (2004 г.), у 10,6% женщин СНМ развивается через 1 год после планового кесарева сечения и наибольшему риску этого осложнения подвержены женщины, у которых недержание мочи отмечалось во время беременности и в течение 4–6 нед после родов [7]. E. Lukasz и соавт. (2006 г.) при обследовании 4458 женщин обнаружили возрастание риска развития ПТО в группе пациенток, единственная беременность у которых прервалась в I или II триместре, по сравнению с группой женщин, у которых беременностей не было [6].

Крупные исследования установили взаимосвязь между родами, их количеством и развитием ПТО и тазовых дисфункций [8–10]. Однако неясно, в какой степени сама беременность способствует развитию этих состояний в более позднем возрасте. Остается открытым вопрос о влиянии анатомо-функционального состояния тазового дна во время беременности на исход родов. Исследования с объективными количественными данными, подтверждающими эту связь, практически отсутствуют.

Анатомические предпосылки ПТО

Женское тазовое дно представляет собой анатомически сложную структуру, состоящую из скелетных и в меньшей степени гладких мышц, связок и фасций. Связки и фасции в основном состоят из внеклеточного матрикса (ВКМ). Последний состоит из протеогликанов, гликопротеинов, коллагена и эластина, который придает необычайную податливость и эластичность, необходимые в том числе для растяжения тканей во время родов. Коллаген представляет собой тройную спиральную структуру, состоящую из полипептидных цепей α , стабилизированных водородными связями. Описано не менее 28 различных типов коллагена. Коллаген I, III и V типов наиболее распространен в соединительной ткани тазового дна. Волокна коллагена I типа обеспечивают сопротивление тканей растяжению. Коллаген III типа придает ткани большую гибкость и растяжение, в то время как коллаген V типа, по-видимому, имеет второстепенное значение, поскольку он образует небольшие волокна с очень низкой прочностью на растяжение. Соплимеризация коллагена I типа с коллагеном III и V типа приводит к образованию фибрилл, влияющих на биомеханику ткани. Считается, что чем выше соотношение коллагена I и III типов в ВКМ соединительной ткани, тем выше его прочность [11].

Ультроструктурно нормальная соединительная ткань содержит очень компактные волокна коллагена с небольшим количеством ВКМ между волокнами. В нескольких исследованиях более подробно изучались свойства тканей у женщин с ПТО и СНМ [7, 12–14]. M. Salman и соавт. (2010 г.) с помощью световой микроскопии показали, что образцы кардинальной связки у женщин с пролапсом матки имели рыхло расположенные соединительнотканые волокна и менее плотный ВКМ по сравнению с женщинами контрольной группы [12]. E. Trabucchi и соавт. (2007 г.) отметили гораздо более беспорядочное распределение коллагеновых волокон в образцах периуретральных тканей женщин с СНМ по сравнению с группой контроля [15]. Снижение уровня коллагена обнаружено во многих тканях малого таза у женщин с СНМ, включая внутритазовую фасцию [13], переднюю стенку влагалища [14] и круглые маточные связки [16].

Японский исследователь Y. Manabe (1986 г.) методом электронной микроскопии изучил образцы тканей влагалища 32 женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Обнаружено значительное нарушение структуры соединительной ткани и плотности коллагеновых волокон с неравномерностью их расположения, а также выраженный отек с расширением кровеносных сосудов, по сравнению с образцами тканей небеременных женщин [17].

J. Daucher и соавт. (2007 г.) показали, что фибриллы коллагеновых волокон в стенке влагалища беременных крыс менее плотно «упакованы», отмечено увеличение ВКМ между волокнами и между пучками волокон по сравнению с образцами тканей небеременных животных. Сразу после родов структура соединительной ткани крыс характеризуется наименее организованным расположением волокон с утратой правильной ориентации и большим количеством ВКМ.

Полученные данные подтверждают ремоделирование структуры соединительной ткани во время беременности, достигающее максимальных значений после родов, с восстановлением до исходного уровня в позднем послеродовом периоде [18, 19].

Генетические, биохимические, гормональные предпосылки проявлений ПТО

Причиной формирования дисфункции тазового дна может быть нарушение синтеза коллагена фибробластами или его повышенный распад [20], который регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП). Существует 23 различных типа ММП, распространенных в различных тканях организма. Интерстициальная и нейтрофильная коллагеназы (ММП-1, 8, 13) расщепляют фибриллярный коллаген, а денатурированные пептиды расщепляют желатиназы (ММП-2 и 9). Действия этих ферментов в дальнейшем регулируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, которые связываются с ними и регулируют их активность.

S. Jackson и соавт. (1996 г.) изучали эпителий влагалища женщин с генитальным пролапсом в перименопаузе и обнаружили повышенную активность ММП-2 и 9 [21]. K. Connell и соавт. (2008 г.) показали двукратное увеличение экспрессии ММП-2 у женщин с ПТО по сравнению с контрольной группой [22]. В. Chen и соавт. (2002 г.) обнаружили на 80% более высокий уровень экспрессии ММП-1 в биоптатах передней стенки влагалища у женщин с СНМ и ПТО по сравнению с контрольной группой. Эти исследователи также отметили одновременное снижение экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ в той же когорте [14].

Исследования Р. Drewes и соавт. (2007 г.) показали выраженную инфильтрацию стенки влагалища беременных крыс моноцитами во время родов и в течение первых 2–12 ч после родов. Как известно, эти клетки представляют собой богатый источник эластолитических ферментов. Активация ММП-9 и 2 в моноцитах может привести к деградации эластических волокон, а также разрушению интерстициального коллагена в вагинальном матриксе [23].

Эластин является еще одним компонентом ВКМ и отвечает за эластичность и упругость тканей во всех органах тела. Уникальность продукции эластина, в сравнении с другими белками соединительной ткани, заключается в том, что в большинстве органов биосинтез эластина ограничивается коротким периодом антенатального развития. Эластиновые волокна, образующиеся в III триместре внутриутробного развития, могут сохраняться на протяжении всей жизни человека. Окончательная сборка эластиновых волокон завершается к зрелости, когда прекращается синтез тропоэластина. В перитруетральных тканях у женщин с СНМ отмечено неравномерное распределение эластиновых комплексов и их фрагментация [24]. Прочность тканей определяется наличием перекрестных связей между эластиновыми и коллагеновыми волокнами, формируемых ферментом лилоксидазой (LOX). Более низкое содержание эластина и сниженная экспрессия матричной РНК LOX обнаружены в крестцово-маточных связках женщин с ПТО по сравнению с контрольной группой [25].

Женская репродуктивная система претерпевает значительные изменения с целью адаптации к росту плода во время беременности и последующим инволютивным процессам. Эти изменения включают рост ткани (в том числе коллагеновых и эластиновых волокон), отложение ВКМ и ремоделирование структуры соединительной ткани [26]. Результаты исследования Р. Drewes и соавт. (2007 г.) показы-

вают, что уникальная способность к деградации эластиновых волокон позволяет тканям влагалища растягиваться во время родов и восстанавливаться в послеродовом периоде за счет повышенного отложения зрелых эластиновых волокон. В эксперименте обнаружено, что степень фрагментированности эластиновых волокон и нарушения их строения не зависит от способа родоразрешения беременных крыс [23]. Фибулин-5 (FBLN5) является эластин-связывающим белком и имеет решающее значение для эластогенеза. Фермент, отвечающий за сшивание коллагеновых и эластиновых волокон LOX, связывается с FBLN5 в ВКМ.

Работа Р. Drewes и соавт. продемонстрировала восьмикратное снижение концентрации FBLN5 во время беременности в тканях влагалища крыс с последующим повышением через 12–24 ч после родов. Полное восстановление концентрации FBLN5 до исходного уровня наблюдалось через 4 нед после родов. Работы на мышах Х. Liu и соавт. (2006 г.) показали, что экспрессия матричной РНК LOX в шейке матки мышей снижается во время беременности на 80% и возвращается к исходному уровню через 6 дней после родов [27]. Приведенные исследования показывают, что у мышей биосинтез эластиновых волокон в стенке влагалища изменяется во время беременности, а синтез новых волокон активизируется в послеродовом периоде.

Рецепторы эстрогенов и прогестерона у женщин широко представлены в различных тканях, включая фасции, гладкомышечные клетки, мышцы тазового дна [28], крестцово-маточные связки и стенки влагалища [29, 30]. Посредством усиления β -адренергических реакций прогестерон способствует снижению мышечного тонуса уrogenитального тракта.

А. Nextall и соавт. (2001 г.) методом видеоцистoureтрографии установили, что частота выявления нестабильности детрузора значительно увеличивается во II фазе менструального цикла и отражает повышение уровня циркулирующего прогестерона после овуляции. С 1 по 7-й день менструального цикла число женщин с аномальной активностью детрузора составило 23%, с 8 по 14-й день – 29%, с 15 по 21-й день – 34%, с 22 по 28-й день – 57% [31]. Регулируя синтез коллагеновых и эластиновых волокон, стероидные гормоны являются ключевыми модуляторами механической функции соединительной ткани тазового дна [32]. С. Fede и соавт. (2019 г.) провели исследование, демонстрирующее, что фасции человека могут реагировать на различные гормональные стимулы, регулируя выработку некоторых компонентов ВКМ, коллагена I типа и коллагена III типа. Так, при низком уровне гормонов фасция обогащается коллагеном I типа, за счет чего становится более жесткой во время менопаузы [33]. Фибробласты, выделенные из ткани влагалища женщин с ПТО в постменопаузе, проявляют более низкую толерантность к механическому растяжению по сравнению с нормальными фибробластами [34]. Кроме того, установлено, что при повышении уровня эстрадиола, сопоставимого с таковым при беременности, фасциальная ткань становится более эластичной: после введения β -эстрадиола концентрация коллагена I типа снижается с 5,2 до 1,9%, тогда как синтез коллагена III типа увеличивается с 2,4 до 6,7% [32].

Исследование роли гормонов в развитии СНМ во время беременности и родов С. Molinet Coll и соавт. (2022 г.) показало, что риск развития СНМ на протяжении всей беременности выше у женщин с более высокой концентрацией прогестерона в I триместре [35].

S. Nallasamy и соавт. (2017 г.) продемонстрировали, что прогестерон и эстрогены играют разные и взаимодополняющие роли в регуляции синтеза, процессинга, сборки и структурной реорганизации как коллагеновых, так и эластиновых

волокон в шейке матки во время беременности, регулируя механическую функцию ткани. Для независимого изучения эффектов прогестерона и эстрогенов была проведена оценка уровня экспрессии коллагена и эластина, а также генов, участвующих в их процессинге у мышей, уровень половых гормонов которых повышался введением экзогенного прогестерона и эстрогенов в течение 10 дней. Ген *COL1A1*, кодирующий белок α -1 цепи коллагена I типа, индуцировался в ответ на лечение прогестероном. *Plod2*, кодирующий белок, участвующий в синтезе LOX, индуцировался эстрогеном, тогда как *Col3A1*, кодирующий белок α -1 цепи коллагена III типа, и *Col5A1*, кодирующий белок α -1 цепи коллагена V типа, индуцировались в ответ на лечение эстрогенами и прогестероном. Синтез эластиновых волокон индуцировался в ответ на повышение уровня эстрогена и прогестерона. В совокупности результаты этого исследования показывают, что прогестерон индуцирует синтез белков коллагена и эластиновых волокон, а эстрогены регулируют гены, участвующие в синтезе эластина, а также в обработке и сборке коллагена и эластиновых волокон [32].

J. Lowder и соавт. (2007 г.) изучили биомеханические свойства влагалища мышей во время беременности. Авторы установили, что во время беременности линейная жесткость ткани снижается уже со II триместра и остается такой на поздних сроках беременности и в родах, что отражает часть адаптивного процесса, который позволяет влагалищу и мышечно-фасциальным структурам тазового дна растягиваться во время родов без разрыва тканей. Таким образом, ткани влагалища становятся более растяжимыми при беременности и могут растянуться в гораздо большей степени во время родов. Отсутствие различий в этих характеристиках у крыс, родоразрешенных абдоминально и вагинально, подтверждает, что изменения, обеспечивающие повышенную растяжимость ткани влагалища, представляют собой истинную адаптацию, вызванную изменением гормонального фона, а не механическим воздействием, связанным с родами. Во же время адаптивные изменения, которые позволяют увеличить растяжение, развиваются за счет снижения предельной разрывной нагрузки в сочетании со снижением жесткости и увеличением максимального растяжения. Таким образом, более растяжимые, но менее прочные ткани могут подвергаться повышенному риску травм во время вагинальных родов [36].

Повреждения тазового дна во время родов приводят к образованию ткани с худшими биомеханическими свойствами и могут служить основой для развития связанных с родовой травмой у матери долгосрочных проблем, таких как диспареуния, недержание мочи и генитальный пролапс.

Как показали исследования S. Zhao и соавт. (1998 г.), немаловажную роль в процессах адаптации во время беременности и родов играет релаксин. Пассивная иммунизация антирелаксиновыми антителами для нейтрализации эндогенного циркулирующего релаксина на 12–22-й день беременности вызывала нарушение процесса родов у крыс. У животных, получавших антитела, не происходило нормального увеличения веса, длины, диаметра и площади внутренней поверхности влагалища, наблюдаемого у контрольных беременных крыс [37].

Проведенное A. O'Boyle (2003 г.) исследование тазового дна у 21 первородящей беременной женщины установило увеличение общей длины влагалища и снижение тонуса мышц промежности по сравнению с небеременными нерожавшими женщинами, что вполне вероятно представляет собой отражение гистоморфологической адаптации, облегчающей растяжение тканей во время родов [38].

Заключение

Гормональные и биохимические изменения, присущие беременности, оказывают многостороннее влияние на структуру и функцию тазового дна и являются адаптационным механизмом к растяжению в момент прохождения ребенка по родовым путям. Изменения качественного и количественного состава соединительной ткани во время беременности позволяют сделать вывод о том, что не только роды являются изолированным фактором риска развития ПТО и СНМ, как это принято считать, но и беременность может явиться триггерным механизмом развития ПТО. Большой процент дебюта тазовых дисфункций во время беременности отражает этапы ремоделирования соединительной ткани. Вместе с тем женщины с недостаточной адаптацией во время беременности чаще получают травмы во время родов, а нарушение процессов ремоделирования синтеза компонентов соединительной ткани может приводить к ПТО и тазовой дисфункции в последующем.

Механизм нарушения ремоделирования соединительной ткани тазового дна во время беременности остается не до конца ясным и требует дальнейшего изучения.

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: А.А. Безменко – концепция статьи, обработка материалов, написание текста, одобрение рукописи для публикации; А.С. Староверова – обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors were equally involved in the preparation of the publication: A.A. Bezmenko – article concept, data processing, text writing, approval of the manuscript for publication; A.S. Staroverova – literature review, data analysis, text writing.

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. Kahyaoglu Sut H, Balkanli Kaplan P. Effect of pelvic floor muscle exercise on pelvic floor muscle activity and voiding functions during pregnancy and the postpartum period. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(3):417-22. DOI:10.1002/nau.22728
2. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg*. 1990;77(12):1358-60. DOI:10.1002/bjs.1800771213
3. Sliker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, et al. Prediction model and prognostic index to estimate clinically relevant pelvic organ prolapse in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(9):1013-21. DOI:10.1007/s00192-009-0903-0. Erratum in: *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2010;21(3):387-8.
4. Chaliha C, Kalia V, Stanton SL, et al. Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 Pt. 1):689-94. DOI:10.1016/s0029-7844(99)00364-6

5. Højberg KE, Salvig JD, Winsløw NA, et al. Urinary incontinence: prevalence and risk factors at 16 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):842-50. DOI:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08407.x
6. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, et al. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1253-60. DOI:10.1097/01.aog.0000218096.54169.34
7. Schytt E, Lindmark G, Waldenström U. Symptoms of stress incontinence 1 year after childbirth: prevalence and predictors in a national Swedish sample. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(10):928-36. DOI:10.1111/j.0001-6349.2004.00431.x
8. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/s1677-5538.2018.0581
9. Good MM, Solomon ER. Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):527-40. DOI:10.1016/j.ogc.2019.04.010
10. Jefferis H, Price N. Pelvic organ prolapse. *Urogynaecology*. 2020;57-82. DOI:10.1093/med/9780198829065.003.0004
11. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(12):1531-46. DOI:10.1016/j.addr.2003.08.002
12. Salman MC, Ozyuncu O, Sargon ME, et al. Light and electron microscopic evaluation of cardinal ligaments in women with or without uterine prolapse. *Int Urogynecol J*. 2010;21(2):235-9. DOI:10.1007/s00192-009-1006-7
13. Chen Y, DeSautel M, Anderson A, et al. Collagen synthesis is not altered in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):367-73. DOI:10.1002/nau.20006
14. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002;13(2):80-7; discussion 87. DOI:10.1007/s001920200020
15. Trabucco E, Soderberg M, Cobellis L, et al. Role of proteoglycans in the organization of periurethral connective tissue in women with stress urinary incontinence. *Maturitas*. 2007;58(4):395-405. DOI:10.1016/j.maturitas.2007.09.010
16. Ulmsten U, Ekman G, Gierth G, Malmström A. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(5):455-7. DOI:10.3109/00016348709022054
17. Manabe Y, Yoshida Y. Collagenolysis in human vaginal tissue during pregnancy and delivery: a light and electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(5):1060-6. DOI:10.1016/0002-9378(86)90350-9
18. Daucher JA, Clark KA, Stolz DB, et al. Adaptations of the rat vagina in pregnancy to accommodate delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):128-35. DOI:10.1097/01.aog.0000246798.78839.62
19. Dhital B, Gul-E-Noor F, Downing KT, et al. Pregnancy-Induced Dynamical and Structural Changes of Reproductive Tract Collagen. *Biophys J*. 2016;111(1):57-68. DOI:10.1016/j.bpj.2016.05.049
20. Edwall L, Carlström K, Jonasson AF. Markers of collagen synthesis and degradation in urogenital tissue from women with and without stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2005;24(4):319-24. DOI:10.1002/nau.20142
21. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*. 1996;347(9016):1658-61. DOI:10.1016/s0140-6736(96)91489-0
22. Connell KA, Guess MK, Chen H, et al. HOXA11 is critical for development and maintenance of uterosacral ligaments and deficient in pelvic prolapse. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1050-5. DOI:10.1172/jci34193
23. Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, et al. Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am J Pathol*. 2007;170(2):578-89. DOI:10.2353/ajpath.2007.060662
24. Goepel C, Thomssen C. Changes in the extracellular matrix in periurethral tissue of women with stress urinary incontinence. *Acta Histochem*. 2006;108(6):441-5. DOI:10.1016/j.acthis.2006.07.001
25. Klutke J, Ji Q, Campeau J, et al. Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(1):111-5. DOI:10.1080/00016340701819247
26. Rahn DD, Ruff MD, Brown SA, et al. Biomechanical properties of the vaginal wall: effect of pregnancy, elastic fiber deficiency, and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):590.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2008.02.022
27. Liu X, Zhao Y, Pawlyk B, et al. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders. *Am J Pathol*. 2006;168(2):519-28. DOI:10.2353/ajpath.2006.050399
28. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;50(1):83-5. DOI:10.1016/0028-2243(93)90169-d
29. Kurita T, Lee KJ, Cooke PS, et al. Paracrine regulation of epithelial progesterone receptor by estradiol in the mouse female reproductive tract. *Biol Reprod*. 2000;62(4):821-30. DOI:10.1093/biolreprod/62.4.821. Erratum in: *Biol Reprod*. 2000;63(1):354.
30. Carley ME, Rickard DJ, Gebhart JB, et al. Distribution of estrogen receptors alpha and beta mRNA in mouse urogenital tissues and their expression after oophorectomy and estrogen replacement. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;14(2):141-5. DOI:10.1007/s00192-002-1020-5
31. Hextall A, Bidmead J, Cardozo L, Hooper R. The impact of the menstrual cycle on urinary symptoms and the results of urodynamic investigation. *BJOG*. 2001;108(11):1193-6. DOI:10.1111/j.1471-0528.2003.00280.x
32. Nallasamy S, Yoshida K, Akins M, et al. Steroid Hormones Are Key Modulators of Tissue Mechanical Function via Regulation of Collagen and Elastic Fibers. *Endocrinology*. 2017;158(4):950-62. DOI:10.1210/en.2016-1930
33. Fede C, Pirri C, Fan C, et al. Sensitivity of the fasciae to sex hormone levels: Modulation of collagen-I, collagen-III and fibrillin production. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223195. DOI:10.1371/journal.pone.0223195
34. Wang S, Lü D, Zhang Z, et al. Effects of mechanical stretching on the morphology of extracellular polymers and the mRNA expression of collagens and small leucine-rich repeat proteoglycans in vaginal fibroblasts from women with pelvic organ prolapse. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193456. DOI:10.1371/journal.pone.0193456
35. Molinet Coll C, Martínez Franco E, Altamira Queral L, et al. Hormonal Influence in Stress Urinary Incontinence During Pregnancy and Postpartum. *Reprod Sci*. 2022;29(8):2190-9. DOI:10.1007/s43032-022-00946-7
36. Lowder JL, Debes KM, Moon DK, et al. Biomechanical adaptations of the rat vagina and supportive tissues in pregnancy to accommodate delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):136-43. DOI:10.1097/01.aog.0000250472.96672.6c
37. Zhao S, Sherwood OD. Monoclonal antibodies specific for rat relaxin. X. Endogenous relaxin induces changes in the histological characteristics of the rat vagina during the second half of pregnancy. *Endocrinology*. 1998;139(11):4726-34. DOI:10.1210/endo.139.11.6327
38. O'Boyle AL. Pelvic organ support in nulliparous pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):301. DOI:10.1067/mob.2003.20. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):99-102. DOI:10.1067/mob.2002.125734

Статья поступила в редакцию /

The article received:

19.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности применения пептидно-цитокинового препарата в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

Е.А. Росюк✉

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В литературе приводятся данные о том, что до 75% женщин в репродуктивном возрасте переносят 1 эпизод острого кандидозного вульвовагинита (КВВ) в жизни, до 45% отмечают 2 случая и более, до 20% знакомы с рецидивирующим (часто осложненным) вариантом течения этого заболевания. Рецидивирующий КВВ требует нестандартного подхода и применения других методов лечения помимо антимикотических препаратов.

Цель. Оценить эффективность применения пептидно-цитокинового препарата Суперлимф в комплексной терапии рецидивирующего КВВ.

Материалы и методы. Все этапы диагностики и лечения прошли 90 пациенток, которых разделили на 3 группы. Группу 1 (n=30) наблюдали на фоне проведения стандартной терапии антимикотиками с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. Затем сразу же без перерыва применяли препарат Суперлимф 10 ЕД 1 раз в сутки вагинально 10 дней. Группу 2 (n=30) составили пациентки, которым назначали лечение противогрибковыми препаратами с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. В группу 3 (n=30) вошли женщины, которым проводили стандартную антимикотическую терапию без добавления других препаратов.

Результаты. Через 10 дней от начала терапии жалобы полностью исчезли у 100% пациенток групп 1 и 2, рецидив КВВ отметили 2 (6,7%) женщины из группы 3. Ни одна из пациенток исследуемых групп не прекратила терапию из-за возникновения нежелательных явлений, отмечая хорошую и отличную переносимость. Через 6 мес после окончания терапии уровень лактобактерий в урогенитальном соскобе по результатам исследования Фемофлор-16 был высоким в группах 1 и 2 – у 96,7% женщин в каждой из них, в группе 3 – у 83,3%. Высокий уровень представительства грибов рода *Candida* не обнаружен ни у одной из пациенток групп 1 и 2, тогда как в группе 3 он выявлен у 16,7%.

Заключение. Добавление препарата Суперлимф 10 МЕ к стандартной антимикотической системной терапии во время обострения КВВ позволяет значительно снизить число рецидивов у женщин в течение 6 мес после окончания лечения. Комплексная терапия с включением препарата Суперлимф может стать альтернативой монотерапии флуконазолом у пациенток с рецидивирующими КВВ, в частности у женщин, планирующих беременность. Препарат Суперлимф возможно использовать при беременности после консультации врача и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Ключевые слова: рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, цитокинотерапия, Суперлимф

Для цитирования: Росюк Е.А. Оценка эффективности применения пептидно-цитокинового препарата в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Гинекология. 2024;26(4):331–337. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203062

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the effectiveness of a peptide-cytokine agent in the complex therapy of recurrent candidal vulvovaginitis

Elena A. Rosyuk✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. The literature shows that up to 75% of women of reproductive age suffer at least one episode of acute candidal vulvovaginitis (CVV) in life, up to 45% report 2 cases or more, up to 20% experience recurrent (often complicated) course of this disease. Recurrent CVV requires a non-standard approach and the use of other treatment methods in addition to antimycotic agents.

Aim. To evaluate the effectiveness of the peptide-cytokine agent Superlymph in the complex therapy of recurrent CVV.

Materials and methods. The study included 90 patients which were divided into three groups. All patients underwent all stages of diagnosis and treatment. Group 1 (n=30) received standard of care with antimycotics + Superlymph 10 units twice a day vaginally for 10 days. Then without interruption, Superlymph 10 units once daily was administered vaginally for 10 days. Group 2 (n=30) included patients who received antifungal treatment with Superlymph 10 units twice a day vaginally for 10 days. Group 3 (n=30) included females who received standard antimycotic therapy without other drugs.

Results. Ten days after the start of therapy, the symptoms were completely relieved in 100% of patients in Groups 1 and 2, and 2 (6.7%) patients from Group 3 reported CVV recurrence. None of the patients in the study groups discontinued therapy due to adverse events, and all patients reported good or excellent tolerability. Six months after the end of therapy, the percent of *Lactobacilli* in the urogenital scraping according to the Femoflor-16 test was high in Groups 1 and 2 – 96.7% in patients of both groups. In Group 3, it was 83.3%. A high abundance of *Candida* spp. was not found in any of the patients in Groups 1 and 2, while in Group 3, it was found in 16.7% of patients.

Conclusion. The addition of Superlymph 10 units to the standard antimycotic systemic therapy during the exacerbation of CVV can significantly reduce the number of relapses in women within 6 months after the end of treatment. Complex therapy with Superlymph can be an alternative to fluconazole monotherapy in patients with recurrent CVV, particularly in women planning pregnancy. Superlymph can be used during pregnancy after consulting a doctor and following the prescribing information.

Keywords: recurrent candidal vulvovaginitis, cytokine therapy, Superlymph

For citation: Rosyuk EA. Evaluation of the effectiveness of a peptide-cytokine agent in the complex therapy of recurrent candidal vulvovaginitis. Gynecology. 2024;26(4):331–337. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203062

Информация об авторе / Information about the author

✉ Росюк Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ.
E-mail: elenakdc@yandex.ru

✉ Elena A. Rosyuk – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University.
E-mail: elenakdc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1303-3955

Введение

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – это инфекционно-воспалительное заболевание слизистой влагалища и кожи наружных половых органов, вызванное грибами рода *Candida*. В литературе приводятся данные о том, что до 75% женщин в репродуктивном возрасте переносят 1 эпизод острого заболевания в жизни, до 45% отмечают 2 случая и более, до 20% знакомы с рецидивирующим (часто осложненным) вариантом течения заболевания. Особенно часто КВВ встречается у пациенток с патологией эндокринной системы, беременных и ВИЧ-инфицированных женщин. Способствуют распространению болезни бесконтрольное применение антибиотиков, гормональных методов контрацепции, чрезмерное увлечение гигиеническими прокладками и тампонами, использование цитостатиков [1–3].

Грибы рода *Candida* – это полиморфные микроорганизмы, которые обитают преимущественно в тканях, богатых гликогеном. В 55–75% случаев возбудителем КВВ является *Candida albicans*, в других случаях обнаруживают *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*. Они могут существовать в форме дрожжей, псевдогифов и нитей мицелия (гифальной формы). Род грибов *Candida non-albicans* не формирует псевдомицелий [4, 5].

Выделяют 2 клинические формы КВВ:

- 1) острый вульвовагинальный кандидоз;
- 2) рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений КВВ в течение 12 мес).

В случае рецидивирующего КВВ, вызванного *Candida spp.*, чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, а затем продолжить курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.*, с целью профилактики рецидивов КВВ в течение 6 мес. При отсутствии возможности определить чувствительность к антимикотикам перед началом лечения или при наличии устойчивости к азоловым препаратам терапия рецидивирующего КВВ вызывает затруднение, в связи с чем вопрос поиска эффективной и безопасной схемы лечения КВВ остается открытым.

Рецидивирующий КВВ требует нестандартного подхода и применения других методов лечения помимо антимикотических препаратов, в частности нормализации менструальной функции (при олигоменорее), компенсации экстрагенитальных заболеваний (подбора дозы сахароснижающих препаратов при сахарном диабете, назначения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции, коррекции дозы глюкокортикоидов и иных мер), а в случае отсутствия системных заболеваний – коррекции изменений в иммунной системе [6].

Роль иммунной системы при рецидивирующем КВВ остается дискуссионной. Ряд авторов полагают, что в макроорганизме грибковая инфекция распространяется на фоне сдвигов в системе иммунитета [7]. В частности, в работе Е.Ю. Даниловой и соавт. (2021 г.) показано, что при рецидивирующем кандидозе любой локализации встречаются нарушения местного иммунитета [8]. Все сказанное говорит о разноречивости данных по этому вопросу, что, соответственно, требует дальнейшего исследования.

В других исследованиях рассматриваются существенные нарушения в иммунной системе пациенток с рецидивирующим КВВ, а именно: повышение уровня провоспалительных цитокинов [интерлейкина (ИЛ)-6, интерферона (ИФН)- γ , фактора некроза опухоли α] и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Соотношение ИФН- γ /

ИЛ-10 может быть маркером тяжести течения и частоты рецидивов инфекции. Эти же исследователи обосновывают эффективность сочетания антимикотиков и препаратов ИФН, доказав сокращение числа рецидивов по сравнению с другими методами [7].

В нашем исследовании показана эффективность добавления локальной цитокинотерапии в схему противорецидивного лечения у пациенток с КВВ. Выбор препаратов цитокинового ряда обусловлен многочисленным успешным опытом применения терапии в других областях медицины [9–18].

Цель исследования – оценить эффективность применения препарата Суперлимф в комплексной терапии рецидивирующего КВВ.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ (г. Екатеринбург, зав. каф. – д-р мед. наук, проф. Т.А. Обоскалова) и ООО «Семейная клиника» (г. Екатеринбург, глав. врач – д-р мед. наук, доц. Е.М. Вишнёва).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, установленный диагноз – рецидивирующий КВВ (4 обострения и более в год), согласие принять участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, отсутствие менструального цикла (постменопауза, период беременности или кормления грудью, синдром истощенных яичников и др.), наличие инфекций, передаваемых половым путем.

Для достижения поставленной цели отобраны 98 женщин, из которых 8 исключены по следующим причинам: нежелание использовать любые лекарственные препараты – 2 человека, нарушение режима использования препаратов (самовольное прекращение приема) – 3 человека, смена места жительства или отъезд – 3 человека. Все этапы диагностики и лечения прошли 90 женщин, которых разделили на 3 группы.

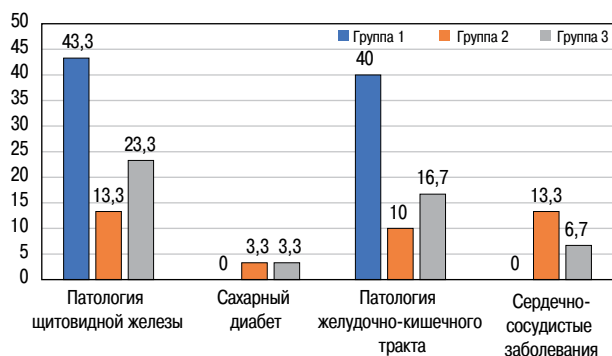
Группу 1 ($n=30$) наблюдали на фоне проведения стандартной терапии антимикотиками с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. Затем сразу же без перерыва применяли Суперлимф 10 ЕД 1 раз в сутки вагинально 10 дней.

Группу 2 ($n=30$) составили пациентки, которым назначали лечение противогрибковыми препаратами с добавлением Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней.

В группу 3 ($n=30$) вошли женщины, которым проводили стандартную антимикотическую терапию без добавления других препаратов.

Деление на группы происходило следующим образом: пациентки, которые ранее (до участия в исследовании) уже применяли противорецидивную терапию флуконазолом 150 мг в сутки 1 раз в неделю в течение 6 мес на II этапе лечения (но по-прежнему имели рецидивы КВВ), проходили этап рандомизации с целью выбора группы 1 или 2. Для уменьшения системной ошибки отбора и смещения распределения исследование являлось рандомизированным, а разделение на группы – случайным (с помощью вытягивания таблички с номером 1 или 2). В клинических рекомендациях отмечено, что при отсутствии эффекта от стандартной терапии, рецидивах допустима оптимизация медикаментозного лечения [19].

В группу 3 включили пациенток, которые до участия в исследовании не применяли противорецидивную терапию флуконазолом 150 мг в сутки 1 раз в неделю в течение 6 мес на II этапе лечения, т.к. в большинстве случаев хронический рецидивирующий кандидоз поставлен им впервые.

Рис. 1. Экстрагенитальная патология пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, %.**Fig. 1. Extragenital conditions of patients with recurrent candidal vulvovaginitis, %.**

На первичном приеме осуществляли сбор жалоб и анамнеза, проводили объективное исследование: общий осмотр, осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах (оценивали состояние шейки матки и влагалища), pH-метрию, забор отделяемого для проведения лабораторных методов исследования, влагалищно-абдоминальное исследование.

Стандартная антимикотическая терапия, которую применяли во всех 3 группах, включала пероральную форму флуконазола – капсулы (дозировка – 150 мг). В период обострения женщины принимали 150 мг флуконазола в 1, 4 и 7-й дни лечения, далее – только в группе 3 для профилактики обострения 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. Местные антимикотики не применяли. Схемы прописаны в документе «Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» и официально приняты на территории Российской Федерации [19].

В группах 1 и 2 профилактику рецидива проводили с применением препарата Суперлимф 10 ЕД по схемам, представленным ранее. Суперлимф относится к препаратам фармакотерапевтической группы «иммуностимуляторы; другие иммуностимуляторы». Действующее вещество – белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней Суперлимф®, вспомогательные компоненты – какао масло и ланолин безводный. Фармакологическое действие Суперлимф (указанное в инструкции) – противовирусное, противомикробное, противогрибковое. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, фактора некроза опухоли), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров.

Препарат обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. На основании того что Суперлимф нормализует местный иммунитет, принято решение о включении лекарственного средства в комплексную терапию рецидивирующего КВВ.

Профилактика рецидивов КВВ с применением цитокинов обоснована тем, что полного представления о патогенетических механизмах рецидивирования КВВ в настоящее время нет [19]. Медицинское сообщество нуждается в поиске альтернативных мер профилактики обострения заболева-

ния наряду с рекомендацией замены группы антимикотических препаратов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением стандартных принципов описательной статистики в таблице Excel, оценку достоверности осуществляли в программе Statistica 6.0.

Результаты

Общая характеристика пациенток исследуемых групп

Пациентки сопоставимы по возрасту: $29,2 \pm 6,65$, $28 \pm 6,2$ и $27,6 \pm 4,56$ года ($p > 0,05$) соответственно.

В каждой группе были пациентки, страдающие соматической патологией в хронической форме. Структура экстрагенитальной патологии представлена на рис. 1. При этом мы отметили высокий процент патологии щитовидной железы (гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита) у женщин группы 1 – 43,3% ($p_{1-2}=0,009$), заболеваний желудочно-кишечного тракта – 40% ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,046$). При этом патология сердечно-сосудистой системы преобладала у женщин группы 2 – 13,3% ($p_{1-2}=0,04$).

Общее число пациенток с соматической патологией сопоставимо по группам: 46,6% ($n=14$), 43,3% ($n=13$) и 50% ($n=15$) соответственно ($p > 0,05$). В группе 1 аллергические реакции отмечены у 20% ($n=6$) женщин, оперативные вмешательства – у 33,3% ($n=10$), прием лекарственных препаратов – у 36,7% ($n=11$). В группе 2 аллергия в анамнезе имела у 10% ($n=3$) женщин, операции – у 60% ($n=18$), применение лекарств – у 36,7% ($n=11$). В группе 3 отягощение анамнеза по аллергии имело у 13,3% ($n=4$) женщин, оперативное лечение – у 16,7% ($n=5$), прием различных лекарственных препаратов – у 33,3% ($n=10$). Статистическая значимость различий отсутствует ($p > 0,05$), за исключением процента оперативных вмешательств в группе 2 – 60%, тогда как в группе 1 – 33,3% ($p=0,039$), в группе 3 – 16% ($p=0,0003$).

Возраст менархе у пациенток исследуемых групп составил $13,1 \pm 1,4$, $14 \pm 1,6$ и $13 \pm 0,9$ года ($p_{1-2}=0,035$; $p_{2-3}=0,0096$), возраст начала половой жизни в группах 1–3 – $19,3 \pm 2,3$, $19 \pm 3,1$ и $19,3 \pm 1,9$ года ($p > 0,05$).

Гинекологические заболевания (помимо рецидивирующего КВВ) отмечены во всех группах: в группе 1 – у 80% ($n=24$), в группе 2 – у 66,7% ($n=20$), в группе 3 – у 66,7% ($n=20$); $p > 0,05$. Достоверных различий не получено в числе пациенток, имеющих никотиновую зависимость: 13,3% ($n=4$), 16,7% ($n=5$) и 20% ($n=6$) соответственно, а также в проценте приверженности наркотикам – в группе 2 была 1 пациентка (3,3%), употреблявшая наркотики в прошлом, в группах 1 и 3 такие женщины отсутствовали ($p > 0,05$).

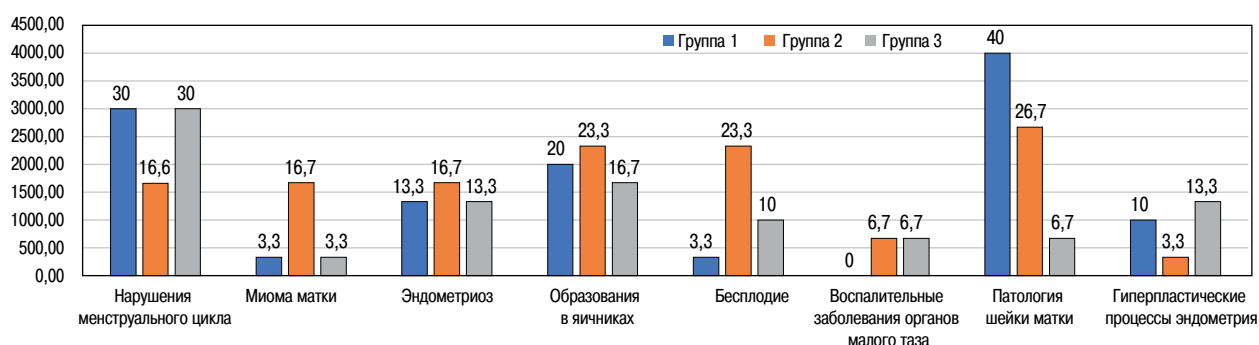
Структура гинекологической патологии представлена на рис. 2. Статистическая значимость различий имеется только в отношении процента бесплодия в браке: в группе 1 – 3,3% ($n=1$), в группе 2 – 23,3% ($n=7$); $p=0,02$, а также в отношении патологии шейки матки: в группе 1 – 40% ($n=12$), в группе 3 – 6,7% ($n=2$); $p=0,0018$.

Индекс массы тела пациенток 3 групп составил $23,6 \pm 2,97$, $24,5 \pm 5,9$ и $24,6 \pm 3,6$ кг/м² соответственно ($p > 0,05$).

В структуре методов контрацепции пациенток группы 1 преобладали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 33,3% ($n=10$), презерватив использовали 23,3% ($n=7$), не применяли методы контрацепции 46,7% ($n=14$).

В группе 2 не пользовались методами контрацепции 60% ($n=18$), предпочитали презерватив 30% ($n=9$), применяли КОК 10% ($n=3$).

Пациентки группы 3 чаще использовали презерватив – 43,3% ($n=13$), КОК – 10% ($n=3$), не применяли методы контрацепции 23,3% ($n=7$).

Рис. 2. Структура гинекологической патологии у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, %.**Fig. 2. Structure of gynecological conditions in patients with recurrent candidal vulvovaginitis, %.****Таблица 1. Жалобы пациенток исследуемых групп до начала терапии, абс. (%)****Table 1. Pre-treatment symptoms in study subjects, abs. (%)**

Параметр	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Зуд и жжение	66,7 (20)	56,7 (17)	53,3 (16)	>0,05
Выделения	53,3 (16)	56,7 (17)	56,7 (17)	>0,05
Запах	40 (12)	20 (6)	36,7 (11)	>0,05
Среднее число рецидивов в год	5,4±1,54	5,6±1,38	5,97±1,73	>0,05
Гиперемия (per speculum)	63,3 (19)	63,3 (19)	60 (18)	>0,05
Выделения (per speculum)	83,3 (25)	80 (24)	70 (21)	>0,05

Женщины группы 1 достоверно чаще использовали КОК по сравнению с пациентками групп 2 ($p=0,02$) и 3 ($p=0,02$). Исследуемые группы 2 чаще, чем группы 3, не применяли методы контрацепции ($p=0,0034$).

Во всех 3 группах у пациенток были беременности, закончившиеся родами, абортми и невынашиваниями.

Динамика жалоб пациенток до начала терапии и через 6 мес

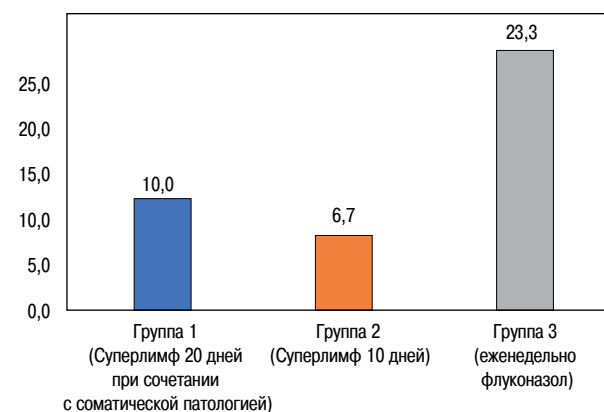
Все 100% пациенток предъявляли жалобы на зуд или жжение, неприятный запах, при осмотре обнаружены гиперемия слизистых влагалища и преимущественно творожистые выделения. Среднее число рецидивов составляло 5–6 раз в год (1 раз в 2 мес). Провоцирующими факторами являлись половой контакт, переохлаждение, акклиматизация или авиаперелет, стрессы. Зачастую рецидив возникал без каких-либо определенных причин. Жалобы и данные осмотра пациенток до начала лечения представлены в табл. 1.

Через 10 дней от начала терапии жалобы полностью исчезли у 100% пациенток групп 1 и 2, у 2 (6,7%) женщин группы 3 произошел рецидив КВВ.

Через 1 мес терапии мы оценивали переносимость лечения и наличие побочных эффектов.

Пациентки всех 3 групп высоко оценили переносимость терапии по 5-балльной шкале, где 1 – «ужасно», 5 – «отлично». В группе 1 средний балл составил $4,87 \pm 0,4$, в группе 2 – $4,9 \pm 0,3$, в группе 3 – $4,9 \pm 0,4$ ($p>0,05$).

Ни одна из пациенток исследуемых групп не прекратила лечение из-за побочных эффектов, отмечая хорошую и отличную переносимость.

Рис. 3. Частота рецидивов в течение 6 мес, %.**Fig. 3. Relapse rate within 6 months, %.**

Частота рецидивов КВВ в группах в течение полугодия представлена на рис. 3. Через 6 мес после окончания терапии 3 (10%) пациентки группы 1 отмечали наличие рецидива КВВ, соответственно, применяли местные антимикотики для коррекции состояния. В группе 2 рецидив КВВ через 6 мес отмечали 2 (6,7%) женщины. В группе 3 рецидив КВВ возник у 7 (23,3%) пациенток ($p<0,05$).

Оценка эффективности противорецидивной терапии КВВ по данным лабораторных методов исследования

Перед началом терапии и через 6 мес пациенткам исследовали биоценоз урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Фемофлор-16).

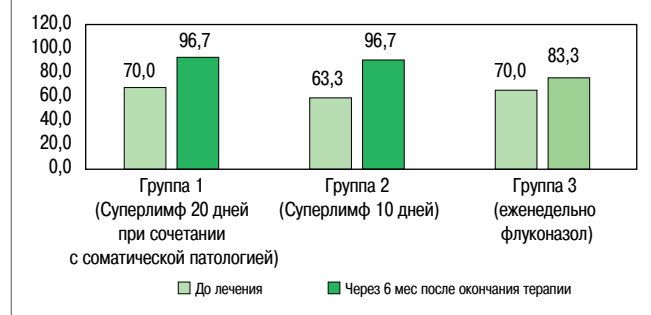
По результатам дообследования среди пациенток группы 1 до проведения терапии достаточное количество лактобактерий выявлено у 70% ($n=21$), условно-патогенная флора в титре $>10^4$ – у 56,7% ($n=17$), грибы рода *Candida* в титре $>10^4$ – у 83,3% ($n=25$). Среднее значение уровня глюкозы крови составило $4,9 \pm 0,5$ ммоль/л.

Среди пациенток группы 2 до проведения терапии достаточное количество лактобактерий по результатам анализа Фемофлор-16 отмечено у 63,3% ($n=19$), условно-патогенная флора в высоком титре – у 56,7% ($n=17$), грибы рода *Candida* – у 93,3% ($n=28$). Средний уровень глюкозы крови натощак составил $4,83 \pm 0,6$ ммоль/л.

Среди женщин группы 3 данные дообследования до проведения терапии показали достаточное количество лакто-

Рис. 4. Количество лактобактерий в половых путях женщин исследуемых групп до и после терапии, %.

Fig. 4. The percent of *Lactobacilli* in the genital tract of women of the study groups before and after therapy, %.



бактерий у 70% ($n=21$), условно-патогенную микрофлору в высоком титре – у 46,7% ($n=14$), грибы рода *Candida* – у 86,7% ($n=26$). Средний уровень глюкозы крови составил $4,99 \pm 0,4$ ммоль/л.

Через 6 мес после окончания терапии уровень лактобактерий по данным Фемофлор-16 стал высоким в группе 1 – 96,7% (повысился с 70%), в группе 2 – 96,7% (повысился с 63,3%), в группе 3 повышение было незначительным – 83,3% (повысился с 70%). Наглядно данные представлены на рис. 4.

Высокий уровень представительства грибов рода *Candida* через 6 мес после окончания терапии не обнаружен ни у одной из пациенток групп 1 и 2, тогда как в группе 3 он выявлен у 5 (16,7%) женщин.

Обсуждение

Средний возраст пациенток, страдающих рецидивирующим КВВ, составил 27–29 лет. Это средний репродуктивный возраст, в котором женщины имеют за плечами беременности с разнообразным исходом (роды, аборты и невынашивание), более одного полового партнера в жизни, применяли различные варианты контрацепции (не всегда эффективные), страдают соматической и гинекологической патологией, что может приводить к изменению гомеостаза, в том числе и влагалищного биоценоза, и, соответственно, повышать вероятность развития заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой, к каким относится КВВ [20].

Следует отметить, что пациентки группы 1 имели более высокий процент экстрагенитальной патологии, которая могла привести к рецидивированию КВВ. В литературе описано, что коррекция фоновых заболеваний положительно влияет на эффективность терапии КВВ, особенно при заболеваниях пищеварительной системы [21]. Несмотря на очевидность взаимосвязи процессов нарушений в работе щитовидной железы и КВВ, научные данные по этому вопросу очень скудны и представлены в довольно ранних источниках литературы [22].

Женщины группы 1 статистически значимо чаще применяли в качестве контрацепции КОК. При приеме гормональных контрацептивов, особенно на протяжении длительного времени, происходит значительное ослабление иммунитета, следовательно, создаются благоприятные условия для роста и стремительного размножения грибов рода *Candida*, что может способствовать рецидивированию КВВ [23].

Исследование показало, что пациентки во всех 3 группах хорошо перенесли противорецидивную терапию и не отметили появления побочных эффектов или аллергических

реакций. Приведенные данные подтверждают исследования эффективности терапии КВВ, представленные другими авторами [20–22].

Эффективность 2 схем применения препарата Суперлимф сопоставима с применением флуконазола как в субъективной оценке (жалобы пациентов), так и по результатам лабораторных методов исследования через 10 дней применения терапии, однако у 2 (6,7%) женщин группы 3 уже через 10 дней наблюдали рецидив. Особенностью терапии КВВ является высокая эффективность применения системных или местных антимикотиков в период обострения заболевания. Большой проблемой для медицинского сообщества является поиск эффективного противорецидивного лечения рецидивирующего КВВ, которое бы позволило максимально долго не прибегать к лечению обострения. В настоящее время при рецидивирующем КВВ рекомендуется исключить и минимизировать воздействие факторов риска (максимальная коррекция фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, оптимизация медикаментозного лечения). Мероприятия по санации кишечного резервуара грибов *Candida* spp. для предотвращения рецидивов КВВ являются до сих пор недоказанными и, следовательно, малообоснованными мерами профилактики рецидивов КВВ [19].

Пациенткам с рецидивирующим КВВ помимо большого числа грибов рода *Candida* в половых путях характерно снижение числа лактобактерий (в отличие от бактериального вагиноза – не тотальное, а незначительное уменьшение числа микроорганизмов) и повышение числа условно-патогенной флоры в титре $>10^4$. Подтверждением этих данных является информация о том, что культивирование *C. albicans* в присутствии *Lactobacillus* spp. снижает активность и размножение грибов [19].

Таким образом, в группах, в которых применяли препарат Суперлимф, количество рецидивов снижалось в 2,3–3,5 раза в течение последующих 6 мес. Несмотря на то что Суперлимф применяли только в первый месяц, эффект оказался пролонгированным и сокращал частоту рецидивов КВВ в группах применения препарата Суперлимф в течение последующих 5 мес. В дальнейшем мы планируем оценить частоту рецидивов в группах в течение года от начала терапии, применяя курс препарата Суперлимф при купировании возникающего обострения КВВ.

Через 6 мес противорецидивной терапии отмечена сопоставимая эффективность в уменьшении числа рецидивов, а также снижении количества грибов рода *Candida* по данным лабораторных методов исследования в группах 1 и 2 пациенток, в которых в первый месяц применяли курсы препарата Суперлимф.

Заключение

Пациентки с рецидивирующим КВВ характеризуются значительными изменениями микрофлоры половых путей, что требует не только проведения терапии антимикотиками, но и создания условий для восстановления нормальной микрофлоры.

В составе комплексной терапии рецидивирующего КВВ препарат Суперлимф в дозе 10 МЕ обладает высокой эффективностью, а также хорошим уровнем переносимости и безопасностью. Следует отметить, что пациентки с отягощенным соматическим анамнезом (с гипотиреозом/аутоиммунным тиреоидитом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта), а также женщины, принимающие КОК, относятся к группе риска по развитию рецидивов КВВ, поэтому можно говорить о целесообразности продления курса препара-

та Суперлимф еще на 10 дней – по 1 суппозиторию 1 раз в день, общая продолжительность курса – 20 дней (согласно инструкции к препарату).

Добавление препарата Суперлимф к стандартной антимикотической системной терапии во время обострения позволяет значительно снизить число рецидивов (более чем в 2 раза) у женщин в течение 6 мес от начала лечения по сравнению с пациентками, еженедельно принимающими системный флуконазол в течение полугода.

Комплексная терапия с использованием препарата Суперлимф может являться альтернативой монотерапии флуконазолом у пациенток с рецидивирующими КВВ, в частности у женщин, планирующих беременность. Следует отметить, что применять препарат Суперлимф при беременности возможно после консультации врача в соответствии с инструкцией по медицинскому применению*.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

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

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

Литература/References

1. Чаплыгин А.В., Котрехова Л.П., Согомонян Л.М., и др. Топическая терапия кандидозного вульвовагинита. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(2):149 [Chaplygin AV, Kotrehova LP, Sogomonian LM, et al. Topical therapy of vulvovaginal candidiasis. *Problems in Medical Mycology.* 2022;24(2):149 (in Russian)].
2. Ключарева С.В., Белова Е.А., Ключарев Г.В., Пучнина Л.И. Терапия рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(2):82 [Klyuchareva SV, Belova EA, Klyucharev GV, Puchnina LI. Therapy of recurrent candidal vulvovaginitis. *Problems in Medical Mycology.* 2022;24(2):82 (in Russian)].
3. Гаджиева М.Ш., Омаров Н.С.-М., Омарова Х.М., Магомедова И.Х. Современные принципы лечения дисбактериоза влагалища у женщин с миомой матки. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(5):34-40 [Gadzhieva MS, Omarov NS-M, Omarova HM, Magomedova IH. Modern principles of treatment of vaginal dysbiosis in women with uterine myoma. *Ural Medical Journal.* 2018;(5):34-40 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.04.081
4. Чернова Н.И., Бебнева Т.Н. Возможности диагностики и лечения кандидозного вульвовагинита на современном этапе. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;37:12-5 [Chernova NI, Bebnova TN. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia kandidoznogo vul'vovaginita na sovremennom etape. *Effektivnaya farmakoterapiia.* 2018;37:12-5 (in Russian)].
5. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Богатырева Л.Н., Гриценко И.А. Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Медицинский алфавит.* 2019;2(14):27-30 [Tkachenko LV, Sviridova NI, Bogatryova LN, Gritsenko IA. Optimization of treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Medical Alphabet.* 2019;2(14):27-30 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-27-30
6. Надей Е.В., Нечаева Г.И., Шупина М.И. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов с позиции клинической иммунологии. *Акушерство и гинекология.* 2015;10:97-102 [Nadei EV, Nechaeva GI, Shupina MI. Optimization of combination therapy for female genital inflammatory diseases in the context of clinical immunology. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;10:97-102 (in Russian)].
7. Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013. 47 с. [Bairamova GR. Retsidiviruiushchii vul'vovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M.; 2013. 47 p. (in Russian)].
8. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., и др. Иммунопатогенез орофарингеального кандидоза у больных гемобластозами. *Проблемы медицинской микологии.* 2021;23(3):38-45 [Danilova JY, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in patients with hemoblastosis. *Problems of Medical Mycology.* 2021;23(3):38-45 (in Russian)].
9. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Беркутова И.С. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата Суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени. *Клиническая стоматология.* 2022;25(1):44-7 [Grudyanov AI, Fomenko EV, Berkutova IS. Clinical evaluation of Superlymph a local immunomodulator in the treatment of patients with a slight chronic generalized periodontitis. *Clinical Dentistry (Russia).* 2022;25(1):44-7 (in Russian). DOI:10.37988/1811-153X_2022_1_44
10. Новикова Е.П., Снимщикова И.А., Ререкин И.А., и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата Суперлимф в комплексном лечении больных осложненными формами острого сальпингоофорита. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки».* 2012;6-1:278-84 [Novikova EP, Snimshchikova IA, Rerekin IA, et al. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' primeneniia preparata Superlimf v kompleksnom lechenii bol'nykh oslozhnennymi formami ostrogo sal'pingooforita. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriiia "Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki".* 2012;6-1:278-84 (in Russian)].
11. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология.* 2023;4:132-44 [Dikke GB, Sukhanov AA, Ostromensky VV, Kukarskaya II. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups "TULIP". *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2023;4:132-44 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.74
12. Хлебкова Ю.С., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., и др. Оптимизация методов лечения пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки легкой степени. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(5):75-80 [Khlebikova YuS, Mezhevitinova EA, Abakarova PR, et al. Optimization of treatments in patients with mild cervical dysplastic diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(5):75-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717575-80

*Препарат Суперлимф. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ef022209-09da-458c-9635-f9c46473af0. Ссылка активна на 15.08.2024

13. Хураева А.Б., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И., Роговская С.И. Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(3):48-51 [Khuraseva AB, Gaidarova AKh, Manzhosova MI, Rogovskaya SI. Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(3):48-51 (in Russian)].
14. 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 [Dobrohotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, et al. Improvement of management tactics for pregnant women with cervical dysplasia, by correcting innate immunity indicators. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:42-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.12.42-49
15. 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;6:47-55 [Kulchavenya EV, Neymark AI, Tsukanov AYU, et al. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urologiya*. 2022;6:47-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.6.47-55
16. 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):106-11 [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):106-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.1.202098
17. Овчинников А.Ю., Егиян С.С., Акопян Л.В. Топическая цитокинотерапия при хроническом тонзиллите. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(28):26-31 [Ovchinnikov AIu, Egyan SS, Akopyan LV. Topical Cytokine Therapy in Chronic Tonsillitis. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2022;18(28):26-31 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-28-26-31
18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):19-27 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Panfilova YuO, Shmatkova AS. A new approach to treatment of HPV-associated recurrent chronic cervicitis using local cytokine therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-4-19-27
19. Клинические рекомендации диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2019. Режим доступа: <https://microbius.ru/library/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovykh-putey-zhenshin>. Ссылка активна на 15.09.2024 [Klinicheskie rekomendatsii diagnostiki i lecheniia zabolevaniy, soprovozhdaiushchikhsia patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putey zhenshin. 2019. Available at: <https://microbius.ru/library/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovykh-putey-zhenshin>. Accessed: 15.09.2024 (in Russian)].
20. Нуралиев Ф.Н. Изучение иммунологических изменений у пациентов с урогенитальным кандидозом. *Тверской медицинский журнал*. 2023;1:264-6 [Nuraliev FN. Study of immunological changes in patients with urogenital candidiasis. *Tverskoi Meditsinskii Zhurnal*. 2023;1:264-6 (in Russian)].
21. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. *Генитальные инфекции*. 2023;1:38-45 [Zarochentseva NV, Dzhidzhikhia LK. Recurrent vulvovaginal candidiasis in women in perimenopause. Questions of practical colposcopy. *Genital Infections*. 2023;1:38-45 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2023_1_38
22. Иванова Л.А., Сильницкий П.А., Караев З.О., и др. Функциональное состояние щитовидной железы и толерантность к глюкозе у больных кандидозом. *Казанский медицинский журнал*. 1989;70(3):190-2 [Ivanova LA, Sil'nitskii PA, Karaev ZO, et al. Funktsional'noe sostoianie shchitovidnoi zhelezy i tolerantnost' k gliukoze u bol'nykh kandidozom. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 1989;70(3):190-2 (in Russian)].
23. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Донников А.Е. Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика. *Гинекология*. 2020;22(4):82-7 [Prilepskaya VN, Abakarova PR, Donnikov AE. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology*. 2020;22(4):82-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200307

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024

Терапия миомы матки: фокус на рецептивность эндометрия

Ю.Э. Доброхотова¹, И.А. Лапина^{✉1}, В.М. Гомзикова¹, Ю.А. Сорокин², Э.Т. Хатагова¹,
А.Р. Аллахвердиева¹, М.А. Ольховская¹

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

²АО «ГК «Медси», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Проблема миомы матки (ММ) остается на пике актуальности в современной гинекологии, оказывая негативное влияние на качество жизни женщины при симптомном течении. Кроме того, она может быть фактором риска снижения фертильности или даже бесплодия, существенно ограничивая репродуктивный потенциал. В настоящее время активно обсуждается влияние доброкачественной опухоли на состояние эндометрия, что может стать еще одной потенциальной точкой приложения в терапии ММ.

Цель. Оценить влияние гормональной терапии симптомной ММ у пациенток репродуктивного возраста на морфофункциональные особенности и рецептивность эндометрия.

Материалы и методы. Проведено пилотное рандомизированное проспективное исследование, включившее в себя 45 пациенток репродуктивного возраста с ММ менее 12 нед условной беременности и преимущественно интрамуральной локализацией (по Международной федерации гинекологии и акушерства 3–6 типы). В первую группу (n=24) вошли пациентки с ММ, которые подверглись лечению селективным модулятором рецепторов прогестерона – мифепристоном 50 мг/сут, во вторую группу (n=21) – лечению агонистом гонадотропных релизинг-гормонов трипторелина ацетатом 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 мес. Иммуногистохимическому исследованию подвергнут материал от всех пациенток до начала медикаментозной терапии и после наступления первой менструации от окончания лечения. Результаты. После проведенной терапии через 3 мес в группе применения мифепристона отмечалось более значимое улучшение в рецепторном статусе эндометрия за счет снижения соотношения прогестерона и эстрогена [в первой группе – $2,21 \pm 0,47$ против $3,34 (1,42; 5,83)$, а во второй – $2,35 \pm 0,35$ против $3,78 (3,11; 5,05)$] и нормализации уровня лейкоцитингибирующего фактора (среднее значение $9,4 \pm 3,51$ против $6,95 \pm 1,76$).

Заключение. Персонализированный подход к медикаментозной терапии ММ является патогенетически обоснованным, чем способствует облегчению симптомов ММ и повышению качества жизни пациенток. Применение селективных модуляторов рецепторов прогестерона оказывает положительное влияние на фертильность, улучшает рецептивность и морфофункциональные особенности эндометрия, способствует снижению количества оперативных вмешательств, что особенно актуально у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, рецептивность эндометрия, иммуногистохимическое исследование, гормональная терапия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Гомзикова В.М., Сорокин Ю.А., Хатагова Э.Т., Аллахвердиева А.Р., Ольховская М.А. Терапия миомы матки: фокус на рецептивность эндометрия. Гинекология. 2024;26(4):339–344. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202982

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время миома матки (ММ) занимает второе место в структуре гинекологической заболеваемости и относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов [1–3]. Согласно мировым данным Всемирной организации здравоохранения данное заболевание сопровождает до 20–25% женщин репродуктивного возраста и до 50% женщин старше 40 лет [4]. При этом присутствует тенденция увеличения и «омоложения» данного показателя. Немаловажным является и то, что ММ диагностируется у каждой четвертой пациентки (23,5%) с бесплодием, при этом первичное бесплодие выявляется в 18–24% случаев, вторичное – в 25–56% [5, 6]. Однако работ

по изучению механизмов влияния ММ на структурно-функциональные особенности эндометрия недостаточно. В ряде исследований показано, что субмукозная ММ оказывает непосредственное влияние на фертильность, однако значение интрамуральной ММ в снижении способности имплантации плодного яйца и влиянии на рецептивность остается спорным. Кроме того, в современной гинекологии существуют разные подходы как к консервативной терапии, так и хирургическому лечению ММ у женщин репродуктивного возраста. Таким образом, актуальным вопросом является подбор персонифицированных и эффективных методов коррекции данного заболевания и улучшения фертильности у этой когорты пациенток.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Сорокин Юрий Александрович – рук. центра репродуктивного здоровья Консультативно-диагностического центра «Медси» на Солянке АО «ГК «Медси»

Хатагова Элеонора Тасолтановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Аллахвердиева Айшан Рагимовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Ольховская Мария Алексеевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉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. ORCID: 0000-0002-7830-2290

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6297-8811

Yury A. Sorokin – Head of the Center for Reproductive Health, Medsi group JSC. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Eleonora T. Khatagova – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-2512-0619

Ayshan R. Allakhverdieva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8693-5867

Mariya A. Olkhovskaya – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0005-0754-710X

Treatment of uterine fibroid: focus on endometrial receptivity. A pilot randomized prospective study

Yulia E. Dobrokhotova¹, Irina A. Lapina^{✉1}, Valeriia M. Gomzikova¹, Yury A. Sorokin², Eleonora T. Khatagova¹,
Ayshan R. Allakhverdieva¹, Mariya A. Olkhovskaya¹

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

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Uterine fibroid (UF) is one of the most relevant conditions in modern gynecology, adversely impacting the quality of life of patients with a symptomatic course. In addition, it can be a risk factor for reduced fertility or even infertility, significantly limiting reproductive potential. The impact of a benign tumor on the endometrium state is currently being actively discussed, which may become another potential target in UF therapy.

Aim. To evaluate the effect of hormonal therapy of symptomatic UF on the endometrium morphological and functional features and receptivity in patients of reproductive age.

Materials and methods. A pilot randomized prospective study was conducted, which included 45 patients of reproductive age with UF sized less than 12 obstetric weeks, mostly intramural localization (types 3–6 according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics). Group 1 (n=24) included patients with UF who were treated with a selective progesterone receptor modulator, mifepristone 50 mg per day, and group 2 (n=21) – with gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin acetate 3.75 mg once every 28 days for 3 months. The samples from all patients were subjected to immunohistochemical examination before the start of drug therapy and at the first menstruation after the end of treatment.

Results. After 3 months of therapy, a more prominent improvement in the endometrium receptor status was noted in the mifepristone group due to a decrease in the ratio of progesterone to estrogen [2.21±0.47 vs 3.34 (1.42; 5.83) in group 1 and 2.35±0.35 vs 3.78 (3.11; 5.05) in group 2] and normalization of the level of leukemia inhibitory factor (mean value 9.4±3.51 vs 6.95±1.76).

Conclusion. A personalized approach to UF drug therapy is pathogenetically justified and helps to alleviate UF symptoms and improve patients' quality of life. Selective progesterone receptor modulators increase fertility, improve the receptivity and morphological and functional features of the endometrium, and reduce the need for surgeries, which is especially important in patients of reproductive age.

Keywords: uterine fibroid, infertility, endometrial receptivity, immunohistochemical examination, hormonal therapy

For citation: Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Gomzikova VM, Sorokin YuA, Khatagova ET, Allakhverdieva AR, Olkhovskaya MA. Treatment of uterine fibroid: focus on endometrial receptivity. A pilot randomized prospective study. *Gynecology*. 2024;26(4):339–344. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202982

Современные представления о патогенезе и этиологии ММ включают в себя различные механизмы, в том числе гормональные и генетические аспекты, однако единой теории нет. По данным отечественных и международных работ, снижение репродуктивной функции при наличии ММ может быть связано с деформацией полости матки, нарушением кровотока в эндометрии, повышенной сократительной способностью матки, гормональными, паракринными и молекулярными модификациями в эндометрии, которые также создают неблагоприятные условия для имплантации [7–9].

Как известно, при наличии субмукозных узлов 0–2-го типа, по Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), механизм развития неудач имплантации эмбриона помимо механических причин включает нарушение кровотока эндометрия, что приводит к избыточной воспалительной реакции [10–12]. С одной стороны, при интрамуральной локализации ММ, как утверждают некоторые авторы, нарушение фертильности возможно только при размерах более 4 см [11, 13]. Однако, с другой стороны, показано, что на частоту наступления беременности после проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий интерстициальные узлы, не деформирующие полость матки, оказывают влияние вне зависимости от максимального размера опухоли [14–16]. Таким образом, остается открытым вопрос о влиянии ММ на структурно-функциональные особенности эндометрия и его восприимчивость, которые могут быть причиной infertility.

В ряде исследований отмечено отсутствие воздействия интрамуральной ММ на транскрипт эндометрия, имеющего отношение к рецептивности матки и потенциалу имплантации. В частности, не обнаружено различий в экспрессии рецепторов эстрогена альфа (ER-α) и прогестерона (PR) на уровне матричной РНК, а различия в экспрессии маркеров рецептивности эндометрия NOXA10, NOXA11 и

лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) были минимальны [17, 18].

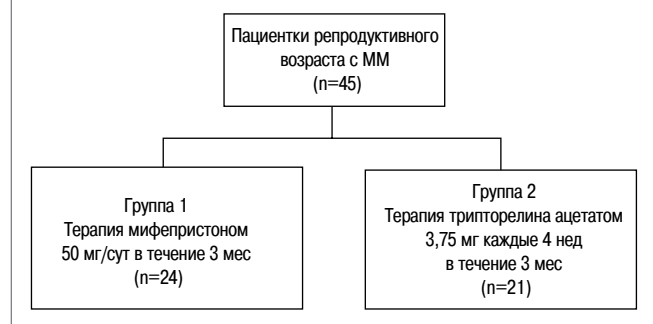
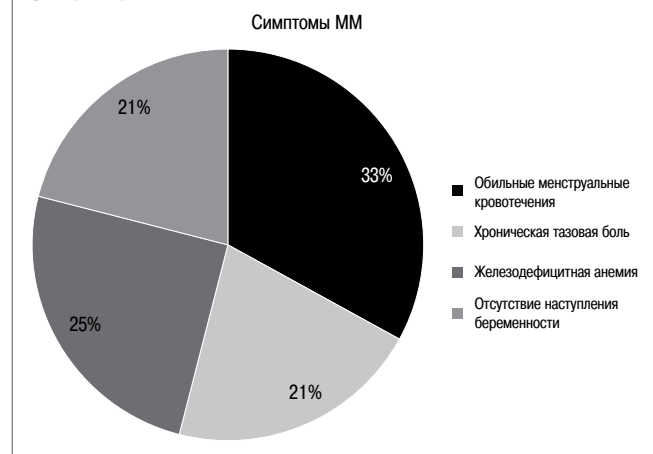
Однако при обследовании пациенток после миомэктомии отмечено увеличение экспрессии генов NOXA10 и NOXA11 эндометрия в группе интрамуральной ММ и улучшение репродуктивных исходов [19]. Кроме того, в исследовании В. Pier и соавт. показали, что у пациентов с интерстициальной ММ снижен LIF по сравнению с контрольной группой без ММ. При этом экспрессия рецептора PR не различалась между когортами; рецептор ER-α продемонстрировал тенденцию к увеличению, вызывая локальные изменения и подавляя экспрессию LIF [17]. Эти же данные подтверждают и отечественные исследования, однако обнаружена взаимосвязь с повышением экспрессии PR, а также снижением эстроген-прогестеронового индекса и количества пиноподий [20].

Таким образом, патогенетически обоснованной консервативной терапией ММ может быть применение селективных модуляторов рецепторов PR и агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (аГнРГ) [21], однако недостаточно данных о влиянии этих групп препаратов на фертильность таких пациенток. **Цель исследования** – оценить воздействие гормональной терапии на купирование симптомности ММ, динамику регресса миоматозных узлов, а также изменение показателей рецепторного статуса эндометрия.

Материалы и методы

В пилотное проспективное рандомизированное исследование включены 45 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с установленным диагнозом ММ. Все женщины подписали информированное добровольное согласие, произведено изучение клинко-анамнестических особенностей, определено состояние репродуктивной функции.

Критерии включения в исследование: наличие симптомной ММ 3–6 типов по FIGO не более 12 нед условной бе-

Рис. 1. Дизайн исследования.**Fig. 1. Study design.****Рис. 2. Распределение симптомов ММ среди исследуемых групп пациенток.****Fig. 2. Distribution of uterine fibroid (UF) symptoms in the study groups of patients.**

ременности, отсутствие патологии эндометрия, отсутствие противопоказаний к гормональной терапии, наличие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 40 лет, наличие патологии эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, тяжелая экстрагенитальная патология, пациентки с субмукозными (по FIGO типы 0–2) и субсерозными (по FIGO тип 7) узлами, проведение оперативного вмешательства по поводу ММ в анамнезе.

Всем женщинам проведено клинико-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза с эластографией, аспирационная биопсия эндометрия с гистологическим исследованием. Дополнительно выполнен расширенный иммуногистохимический (ИГХ) анализ рецепторного статуса эндометрия, включающий в себя оценку уровня экспрессии ER, PR, CD138, CD56, LIF* на 19–25-й дни менструального цикла.

Путем простой рандомизации пациентки разделены на две группы, в каждой из которых проведено медикаментозное лечение в течение 3 мес (рис. 1). Эффективность проводимой терапии оценивалась в изменениях рецепторного статуса эндометрия, купировании симптомов, уменьшении объема матки. Конечной точкой исследования стала оценка репродуктивных исходов через год после окончания терапии.

Образцы аспирационной биопсии эндометрия обрабатывали по общепринятой стандартной методике и заключали в

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики исследуемых групп**Table 1. Clinical and history data of the study groups**

Критерии	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=21)
Возраст, лет	33,69±4,57	35,55±4,18
ИМТ, кг/м ²	24,92±4,73	23±4,9
АМГ, нг/мл	1,94 [1,23; 4,65]	2,71 [1,41; 6,97]
Длительность менструального цикла, дни	29,8±3,39	28,7±3
Длительность бесплодия, лет	6,27±3,2*	5,46±2,1*
Длительность течения ММ, лет	7,03±3,14	5,74±2,71
Типы ММ по FIGO	5 [4; 5]	5 [4; 6]

* $p < 0,05$ – различия статистически значимы.

парафин. С парафинового блока делались срезы и проводились ИГХ-реакции с антителами к PR (1E2, Roche-Ventana), ER (SP1, Roche-Ventana), CD56 (123C3, Roche-Ventana), CD138 [CD-138/syndecan-1 (B-A38), Roche-Ventana], LIF с использованием иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA. Для анализа результатов использовалась шкала гистологического счета H-Score.

Эластографию проводили после двухмерного УЗИ на аппарате Voluson E8 с программным обеспечением для эластографии (ElastoScan) и трансвагинальным датчиком на 4–9 МГц. Для оценки результатов использовался тип качественной оценки очага по Ueno и количественный коэффициент жесткости Strain Ratio (пороговое значение в пределах от 2 до 4). Для этого в режиме Strain Ratio выбиралась программа SR-ellips и фиксировались стандартизированные по размеру поля измерения в виде эллипса в проекции очага и вне перифокальной зоны, соотношение этих показателей и является коэффициентом жесткости.

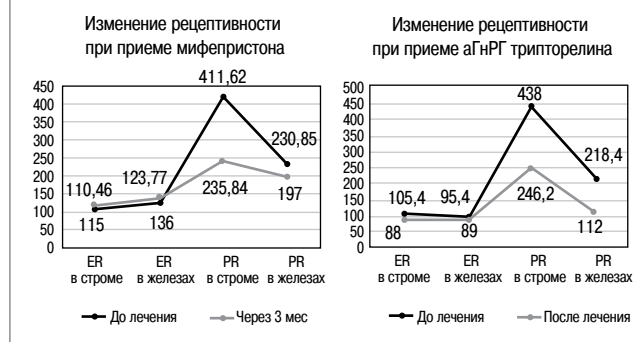
Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы StatSoft Statistica 10 с использованием стандартных алгоритмов. Статистически значимыми считали изменения (или отличия) показателей с вероятностью ошибки менее 0,05.

Результаты

После рандомизации группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню антимюллера гормона (АМГ), среднему диаметру ММ. Средний возраст пациенток на момент включения в исследование составил 34,54±4,4 года (в первой группе – 33,69±4,57, во второй – 35,55±4,18); средний ИМТ составил 24,04±4,8 кг, уровень АМГ – 2,33 [1,32; 5,48] нг/мл (табл. 1). На момент обследования все пациентки имели регулярный менструальный цикл (средняя продолжительность – 29,33±3,2 дня). Время от момента обнаружения ММ в среднем по группам не различалось и составило 6,78±2,84 года. По длительности бесплодия в первой группе отмечались более высокие показатели по сравнению со второй, основная причина статистической разницы – включение большего числа пациенток с вторичным бесплодием. Среднее значение в обеих группах составило 5,83±2,63 года.

При оценке клинической картины у 33,3% пациенток наблюдались жалобы на обильные менструальные кровотечения, у 20,8% – на хроническую тазовую боль, у 25% – на железодефицитную анемию, у 20,9% женщин основной жалобой явилось отсутствие наступления беременности (рис. 2).

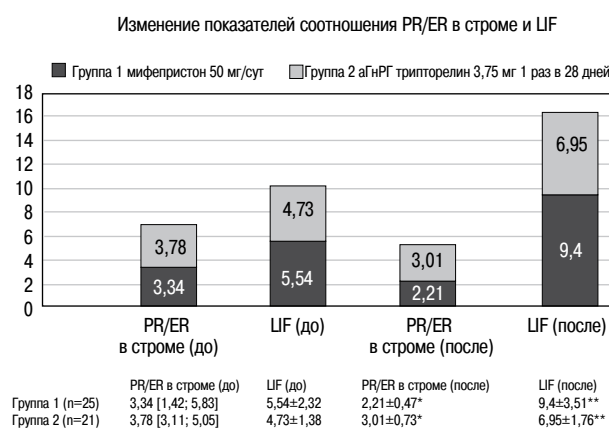
*CD56 – молекула адгезии клеточной поверхности, участвует в NK-клеточной цитотоксичности; CD138 – мембранный белок плазматических клеток; LIF – лейкоингибирующий фактор, провоспалительный цитокин.

Рис. 3. Оценка влияния гормональной терапии на маркеры рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием и ММ.**Fig. 3. Evaluation of the hormone therapy effect on endometrial receptivity markers in patients with infertility and UF.**

Дополнительно всем женщинам проведена аспирационная биопсия эндометрия и ИГХ-исследование на маркеры рецептивности и воспаления эндометрия в предполагаемую среднюю секреторную фазу менструального цикла. В результате до начала терапии отмечена выраженная экспрессия PR в строме (423 ± 228) по шкале H-Score, умеренная экспрессия PR в железах эндометрия ($225,13 \pm 28,9$), напротив, экспрессия ER как в строме, так и в железах была пониженной и равнялась $108,13 \pm 16,2$ и $110,8 \pm 40,5$ соответственно. Одним из определяющих факторов репродуктивного потенциала является соотношение стромального количества PR к ER. У пациенток в первой группе этот показатель составил $3,34 [1,42; 5,83]$, а во второй – $3,78 [3,11; 5,05]$. При этом показатель LIF составил $5,2 \pm 2$ (в нормальной эндометрии в секреторную фазу цикла его значение стремится к 8–12 баллам). Таким образом, при интерстициальной ММ обнаружена тенденция влияния на эндометрий за счет снижения количества пиноподий и нарушения рецепторного статуса. Стоит отметить, что повышение уровня маркера лимфоцитов CD56 определялось у 5 (20,8%) пациенток первой группы и у 6 пациенток (25%) второй, что говорит о наличии воспалительного и иммунного компонента в оценке эндометрия у пациенток с интерстициальной ММ. Кроме того, при гистологическом исследовании полученного материала у 48,9% пациенток обнаружено несоответствие эндометрия фазе менструального цикла и отсутствие нормальной секреторной трансформации.

После полного клинично-диагностического дообследования всем пациенткам проведена консервативная терапия в течение 3 мес мифепристонам в дозировке 50 мг/сут или трипторелина ацетатом 3,75 мг 1 раз в 28 дней с 1-го дня менструального цикла. Контроль ИГХ-исследования эндометрия проводился после наступления первой самостоятельной менструации, в среднем этот показатель колебался от 26 до 70 дней и составил по группам $37,7 \pm 12$ и $41,2 \pm 7,47$ соответственно.

При анализе показателей отмечено снижение экспрессии PR в строме в среднем на 35% (рис. 3), в железах эндометрия этот показатель снизился незначительно (на 3,23%). При этом экспрессия ER как в строме, так и в железах оставалась стабильной с незначительными колебаниями, учитывая сдвиги в менструальном цикле. Наиболее важным показателем эффективности проводимой терапии являлась нормализация соотношения PR/ER в строме в обеих группах, однако в первой это значение составило $2,21 \pm 0,47$, а во второй – $3,01 \pm 0,73$. При корреляционном анализе выявлены статистически значимые различия между группами, что

Рис. 4. Динамика изменения основных параметров в зависимости от проводимой терапии у пациенток с ММ.**Fig. 4. Change over time in the main parameters depending on the therapy in patients with UF.**

* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем – до лечения

Таблица 2. Динамика изменения размеров и эластографических параметров у пациенток с ММ и бесплодием после медикаментозного лечения**Table 2. Change over time in size and elastographic parameters in patients with UF and infertility after drug treatment**

Характеристики	Группа 1 (до)	Группа 1 (после 3 мес)	Группа 2 (до)	Группа 2 (после 3 мес)
Объем матки, см ³	$188,16 \pm 21,4$	$151,12 \pm 18,94^*$	$199,79 \pm 39,71$	$137 \pm 19,73^*$
Диаметр максимального узла, мм	$50,15 \pm 8,38$	$35,15 \pm 8,01^{**}$	$51,81 \pm 10,9$	$24,73 \pm 9,5^{**}$
Strain Ratio индекс	$3,78 \pm 0,76$	$2,4 \pm 1,27^{**}$	$4 \pm 1,55$	$2,1 \pm 2,02^*$
Тип по Ueno	4,5	3,4	4,5	2–4

Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем – до лечения.

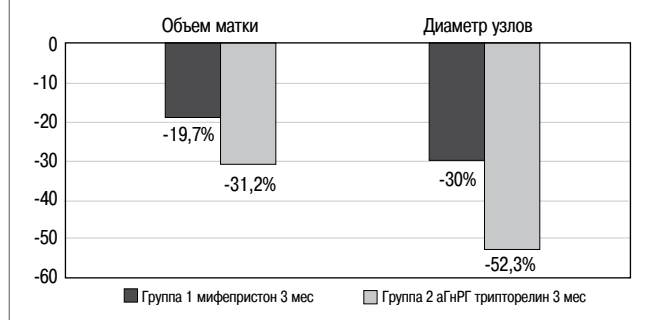
говорит о более благоприятном профиле воздействия препарата мифепристона на данный параметр. Среднее количество LIF в обеих группах в баллах равнялось $8,29 \pm 2,5$, что можно отнести к критериям нормальной функциональной активности (рис. 4). Во второй группе в 28% наблюдений этот показатель не достиг референсного значения. Стоит отметить, что была обнаружена тенденция к снижению иммунного показателя CD56 (до 12,5% среди всех женщин), а уровень CD138 остался неизменным, что не исключает наличия инфекционного фактора.

Дополнительным методом явилось УЗИ с использованием эластографии (табл. 2).

При анализе динамики изменения объема матки и диаметра максимального узла выявлено, что при применении агнРГ эти параметры уменьшаются в среднем на 31,2 и 52,3% соответственно, что приводит к более быстрому купированию симптомов ММ, уменьшению объема кровопотери и восстановлению уровня гемоглобина. В первой группе пациенток с применением мифепристона эти значения были меньше и составили 19,7 и 30% (рис. 5). Однако при статистическом анализе купирования симптомов достоверных различий между группами не выявлено, что позволяет

Рис. 5. Динамика изменений объема матки и диаметров узлов в зависимости от проводимой терапии у пациенток с ММ.

Fig. 5. Change over time in uterine volume and diameter of the nodes depending on therapy in patients with UF.



сделать вывод об эффективности проведения гормональной терапии ММ.

При оценке сонографических показателей и применения метода эластографии отмечено, что в первой группе чаще наблюдали более «жесткие» узлы с плотной капсулой с преобладающими типами 3 и 4 по Ueno, а во второй группе отмечали большую гетерогенность с тенденцией к мягко-эластической структуре с преобладающими типами 2 и 3 по Ueno.

Стоит отметить, что оперативное лечение в объеме миомэктомии потребовалось 1 (4,2%) пациентке в связи с быстрым центрипитальным ростом одного из узлов в группе с применением мифепристона. Через 6 мес после окончания терапии еще 5 (23,8%) пациенткам из второй группы потребовалось оперативное лечение лапароскопическим доступом в связи с быстрым регрессом узлов.

Обсуждение

В ходе нашего исследования подтвердились имеющиеся данные по поводу нарушений рецепторного статуса и гистологической структуры эндометрия у пациенток с интрамуральной ММ, приводящих к infertility [8–10, 14, 15, 18].

По результатам ИГХ-анализа рецептивности эндометрия у 75% исследуемых с интерстициальной ММ (до 5 см) наблюдались сдвиги в рецепторном статусе эндометрия. По морфофункциональным особенностям при длительном течении ММ или тенденции опухоли к росту отмечено несоответствие гистологической структуры эндометрия фазе менструального цикла, что также может служить причиной снижения фертильности.

Мы проанализировали не только возможности применения гормональной терапии ММ для купирования симптомов и улучшения качества жизни таких пациенток, но и ее влияние на фертильность. В результате проведенного лечения проявленность симптомов ММ снизилась в обеих группах, более выраженный эффект наблюдался в группе пациенток, в состав терапии которых был включен агнРГ, однако более стойкий эффект отмечен в группе пациенток, в состав терапии которых был включен мифепристон.

В результате статистического анализа выявлено, что при применении препаратов в обеих группах снижается уровень PR/ER-соотношения до нормальных значений от 2 до 3 [20] (в группе применения мифепристона это значение составило $2,21 \pm 0,47$, в группе агнРГ – $3,01 \pm 0,73$) и восстанавливается активность LIF до средних значений, характерных для средней секреторной фазы цикла (в первой группе – $9,4 \pm 3,51$ и во второй – $6,95 \pm 1,76$). В совокупности эти

данные свидетельствуют о положительном влиянии на восстановление эндометриальной функции.

Отметим, что после проведенной терапии хирургическое вмешательство для устранения миоматозных узлов потребовалось 6 (13,3%) пациенткам из обеих групп, что говорит об эффективности применения медикаментозного лечения ММ.

Заключение

При интерстициальной ММ обнаружена тенденция к влиянию на эндометрий за счет снижения количества LIF и пиноподий, а также нарушения рецепторного статуса (преимущественно PR/ER-соотношения в строме), что может служить причиной неудач в имплантации эмбриона и развитии infertility у данной когорты пациенток.

Проведенное проспективное исследование доказывает, что применение селективных модуляторов рецепторов PR патогенетически обосновано в лечении ММ [22, 23], непосредственно влияет на экспрессию PR-рецепторов за счет преимущественно ингибирующего действия, оказывает благоприятное действие непосредственно на структуру узла, что подтверждается данными УЗИ в сочетании с методом эластографии. При этом не отмечено клинически значимых неблагоприятных явлений, что доказывает и ряд других исследований в сравнении с применением препаратов агнРГ [24].

Таким образом, для ведения пациенток с ММ репродуктивного возраста необходимо применять комплексный и персонализированный подход с целью улучшения фертильности, репродуктивных исходов и снижения количества оперативных вмешательств по данной нозологии.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №224 от 19.12.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №224 dated 19.12.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Слюсарева О.А., Маркаров А.Э., Апресян С.В., и др. Мультидисциплинарный подход в лечении миомы матки. *Медицинский Совет*. 2023;(5):58-71 [Slusareva OA, Markarov AE, Aprasian SV, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of uterine fibroids. *Medical Council*. 2023;(5):58-71 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-090
2. Клинические рекомендации. Миома матки. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/mioma-matki_14078/ Ссылка активна на 06.02.2024 [Clinical guidelines. Myoma of uterus. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/mioma-matki_14078/ Accessed: 06.02.2024 (in Russian)].
3. Florence AM, Fatehi M. Leiomyoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, et al. Epidemiology of Uterine Myomas. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):424-35. DOI:10.22074/ijfs.2015.4599
5. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., и др. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский Совет*. 2017;(13):138-42 [Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Dugieva MZ, et al. Increased chances of pregnancy after myomectomy in ART programs. *Medical Council*. 2017;(13):138-42 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-13-138-142
6. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(11):907-15. DOI:10.1089/jwh.2015.5277
7. Taylor HS. Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? *Fertil Steril*. 2018;109(5):784-5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.003
8. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:66-73. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001
9. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):357-66. DOI:10.1016/j.ajog.2007.12.039
10. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность. *Гинекология*. 2016;18(3):23-9 [Kuznetsova IV, Evsiukova LV. Uterine fibroids and fertility. *Gynecology*. 2016;18(3):23-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_18.3.23-29
11. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., и др. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). *Гинекология*. 2015;17(2):60-4 [Podzolkova NM, Koloda YA, Korennaia VV, et al. The efficacy of assisted reproductive technologies in patients with uterine fibroids (review). *Gynecology*. 2015;17(2):60-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5831_17.2.60-64
12. Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous fibroids. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:811-20. DOI:10.1097/01.grf.0000211960.53498.29.
13. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization – intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2004;81(3):582-7.
14. Козаченко И.Ф., Файзуллина Н.М., Смольникова В.Ю., и др. Аденомиоз, миома матки и внутриматочная перегородка: результаты программы ЭКО в зависимости от рецептивности эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):6-14 [Kozachenko IF, Faizullina NM, Smol'nikova VY, et al. Adenomyosis, uterine fibroids and intrauterine septum: IVF program results depending on endometrial receptivity. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(1):6-14 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-1-6-14
15. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-23.
16. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):418-29. DOI:10.1093/humrep/dep396
17. Pier B, Crellin C, Katre A, et al. Large, Non-Cavity Distorting Intramural Leiomyomas Decrease Leukemia Inhibitory Factor in the Secretory Phase Endometrium. *Reprod Sci*. 2020;27(2):569-74. DOI:10.1007/s43032-019-00056-x
18. Navarro A, Bariani MV, Yang, Q, et al. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:633180. DOI:10.3389/fcell.2021.633180
19. Unlu C, Celik O, Celik N, et al. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. *Reprod Sci*. 2016;23(1):31-41. DOI:10.1177/1933719115612929
20. Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурыкина П.Н., и др. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8-2):42-8 [Kogan EA, Askolskaya SI, Burykina PN, Faizullina NM. Endometrial receptivity in patients with uterine myoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(8-2):42-8 (in Russian)].
21. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):431-42. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.05.017
22. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD007687. DOI:10.1002/14651858.CD007687.pub2
23. Shi S, Ye Q, Yu C, et al. The efficacy and safety of Xuefu Zhuyu Decoction combined with Mifepristone in the treatment of uterine leiomyoma: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2021;281:114551. DOI:10.1016/j.jep.2021.114551
24. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Леффад Л.М. Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте. *Гинекология*. 2021;23(6):586-91 [Orazov MR, Radzinsky VE, Leffad LM. Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(6):586-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201293

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCOR.RU

Значение компонентов системы комплемента при эндометриомах яичников

А.В. Чижова^{1,2}, Е.В. Кудрявцева^{✉1}, Л.Г. Полушина¹, М.А. Копенкин¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ТАУЗ СО «Городская клиническая больница №14», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Эндометриомы яичников – одни из наиболее часто встречающихся новообразований яичников. Существуют определенные ультразвуковые критерии данной формы эндометриоза, однако в некоторых случаях дифференциальная диагностика от других опухолей яичников затруднена.

Цель. Сравнить уровни компонентов системы комплемента (С3 и С4) у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными образованиями яичников и определить возможности использования этих показателей для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. Выполнено сравнительное когортное исследование 100 женщин, которым проведено хирургическое лечение новообразований яичников (лапароскопия, цистэктомия). В 1-ю группу мы включили 60 женщин с диагнозом «эндометриомы яичников», 40 женщин с другими доброкачественными объемными образованиями яичников (зрелые тератомы, кисты желтого тела, цистаденомы яичника) включены во 2-ю группу. Исследование показателей С3 и С4 компонентов комплемента проводилось перед операцией и через 12 мес после оперативного лечения.

Результаты. С3 и С4 компоненты системы комплемента до и после операции были существенно выше у женщин с эндометриомами яичников (по сравнению с другими образованиями яичников); $p < 0,001$. Оперативное лечение приводило к значимому снижению С3 и С4 в обеих группах, однако степень выраженности данного эффекта оказалась больше в 1-й группе, т.е. у пациенток с эндометриомами оперативное удаление образования способствует более существенному снижению компонентов системы комплемента, чем у пациенток с другими доброкачественными объемными образованиями. Это может свидетельствовать о том, что оперативное лечение эндометриомы влияет на общий иммунологический фенотип.

Заключение. Уровень С3 и С4 у женщин с эндометриомами яичников выше по сравнению с пациентками, имеющими иные доброкачественные объемные образования яичников. После оперативного лечения эндометриом уровень С3 и С4 снижается, однако остается более высоким, чем у женщин, прооперированных в связи с другими новообразованиями яичников.

Ключевые слова: эндометриома, эндометриоидные кисты яичника, система комплемента С3, С4

Для цитирования: Чижова А.В., Кудрявцева Е.В., Полушина Л.Г., Копенкин М.А. Значение компонентов системы комплемента при эндометриомах яичников. Гинекология. 2024;26(4):345–349. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203035

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Эндометриоз – это сложное доброкачественное хроническое гормонозависимое гинекологическое заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями [1, 2]. Этиология и патогенез эндометриоза до конца не выяснены. Одной из самых частых клинических форм эндометриоза является эндометриоз яичников в виде эндометриоидных кист [1, 3].

В настоящее время основным методом лечения эндометриоидных кист является их хирургическое удаление. Ранее лапароскопия и визуализация эндометриоидных гетеротопий считались «золотым стандартом» для подтверждения диагноза [4]. Однако в настоящее время такой подход пересматривается [5], поэтому проводится научный поиск различных дополнительных неинвазивных маркеров этого заболевания.

Эндометриома яичников имеет ряд ультразвуковых критериев, позволяющих отличить ее от других новообразований яичников [6]. В то же время в некоторых случаях необходимо дифференцировать эндометриому от других новообразований яичников – как доброкачественных, так

и злокачественных. Выделяют 2 ультразвуковые формы экзоструктуры эндометриомы: классическую и неклассическую. При классической форме структура гомогенная, с гипопозахогенной мелкодисперсной взвесью (по типу «матового стекла»), округлая и без папиллярных разрастаний и слабой васкуляризацией по периферии [7]. В данном случае сомнений в постановке диагноза «эндометриома» практически нет. Но если образование имеет неклассическую форму эндометриоидной кисты, когда на фоне гомогенной структуры с гипопозахогенной мелкодисперсной взвесью появляются пристеночные включения различной формы или изменяется кровоток при цифровом доплеровском картировании, возникают сомнения, и необходима дифференциальная диагностика с другими образованиями придатков (тератомой, кистой желтого тела, папиллярной цистаденомой, фибромой яичника, текмой) [7, 8]. Своевременная и правильная диагностика является крайне важной, так как от нее зависит дальнейшая тактика.

Постоянные попытки найти высокочувствительный и специфичный биомаркер, который поможет выделить па-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кудрявцева Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии, зав. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru; SPIN-код: 7232-3743

Чижова Анна Вадимовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач акушер-гинеколог ТАУЗ СО «ГКБ №14»

Полушина Лариса Георгиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО УГМУ

Копенкин Максим Александрович – аспирант, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО УГМУ

[✉]Elena V. Kudryavtseva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2797-1926

Anna V. Chizhova – Graduate Student, Ural State Medical University, City Clinical Hospital №14. ORCID: 0000-0001-5693-0264

Larisa G. Polushina – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University

Maksim A. Kopenkin – Graduate Student, Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-6092-3734

Importance of complement system components in ovarian endometriomas. A comparative cohort study

Anna V. Chizhova^{1,2}, Elena V. Kudryavtseva^{✉1}, Larisa G. Polushina¹, Maksim A. Kopenkin¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²City Clinical Hospital №14, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Ovarian endometriomas are one of the most common ovarian neoplasms. There are specific ultrasound criteria for this type of endometriosis; however, in some cases, differential diagnosis from other ovarian tumors is challenging.

Aim. To compare the levels of complement system components (C3 and C4) in women with endometriomas and other benign ovarian lesions and to determine the possibilities of using these indicators for differential diagnosis.

Materials and methods. A comparative cohort study of 100 women who underwent surgical treatment of ovarian neoplasms (laparoscopic, cystectomy) was performed. Group 1 included 60 women diagnosed with ovarian endometriomas, and Group 2 included 40 women with other benign ovarian masses (mature teratomas, corpus luteum cysts, ovarian cystadenomas). The C3 and C4 complement components were measured before surgery and 12 months after surgical treatment.

Results. C3 and C4 complement system components before and after surgery were significantly higher in women with ovarian endometriomas (compared with other ovarian masses); $p < 0.001$. Surgical treatment led to a significant decrease in C3 and C4 in both groups; however, the magnitude of this effect was greater in Group 1, i.e., in patients with endometriomas, surgical removal of the mass contributes to a more significant decrease in the complement system components than in other benign masses. It may indicate that surgical treatment of endometrioma affects the overall immunological phenotype.

Conclusion. C3 and C4 levels in women with ovarian endometriomas are higher compared to those in patients with other benign ovarian masses. After surgical treatment of endometrioma, the levels of C3 and C4 decrease but remain higher than in women after surgery due to other ovarian neoplasms.

Keywords: endometrioma, endometrioid cysts of the ovary, complement system C3, C4

For citation: Chizhova AV, Kudryavtseva EV, Polushina LG, Kopenkin MA. Importance of complement system components in ovarian endometriomas. A comparative cohort study. *Gynecology*. 2024;26(4):345–349. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203035

циенток с эндометриозом или предсказать ответ на терапию, а также установить некоторые патофизиологические пути развития этого заболевания, отражены в большом количестве исследований, которые при этом дают весьма противоречивые результаты [4].

Нередко в контексте неинвазивной диагностики эндометриом упоминается маркер СА-125 [3, 6]. Это единственный неинвазивный маркер эндометриоза, который используется в клинической практике, однако чувствительность и специфичность у него невысокие. В настоящее время измерение этого показателя чаще применяется не для диагностики эндометриоза как такового, а для его дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, оценки эффективности лечения и/или риска рецидива [3].

Проводились попытки использовать в качестве неинвазивных маркеров эндометриоза ряд цитокинов – интерлейкинов, фактора некроза опухоли, васкуло-эндотелиального фактора роста [9]. При этом наиболее существенные изменения данных показателей наблюдаются в перитонеальной жидкости, аспирация которой является инвазивной процедурой. Что же касается уровня интерлейкинов в других биологических жидкостях (крови, слюне, моче), при эндометриозе данные достаточно противоречивы [9, 10].

Перспективными для поиска неинвазивных маркеров эндометриоза считаются исследования в области микроРНК, геномики, метаболомики и микробиома. Однако эти исследования являются дорогостоящими, сложными для интерпретации и недоступными в реальной клинической практике. Поэтому данные наработки в настоящее время представляют лишь теоретический интерес и не выходят за пределы научных изысканий.

Таким образом, сегодня имеется большое количество разнонаправленных научных работ, посвященных неинвазивной диагностике эндометриоза [9]. Но эффективные биомаркеры эндометриоза, которые могли бы быть использованы в рутинной клинической практике, так и не обнару-

жены, следовательно, представляется целесообразным продолжать научные изыскания в этом направлении.

В патогенезе эндометриоза важную роль играет дисфункция иммунной системы. В реализации иммунного ответа непосредственное участие принимает система комплемента. Известно, что у больных эндометриозом повышены количество и активность перитонеальных макрофагов, которые определяют продукцию цитокинов, простагландинов, факторов роста и компонентов комплемента [11]. Несколько исследований показало изменение регуляции активации комплемента, приводящее к хроническому воспалению, характерному для эндометриоза [11, 12]. Следовательно, компоненты этой системы теоретически могут выступить в роли неинвазивных маркеров эндометриоза, в частности эндометриом. В последние годы появился ряд работ, свидетельствующих о возможной роли в патогенезе эндометриоза компонентов системы комплемента [13].

Цель работы – сравнение уровней компонентов системы комплемента (С3 и С4) у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными образованиями яичников и определение возможности использования этих показателей для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

Проведено сравнительное когортное исследование. В исследование включены 100 женщин, которым проведено хирургическое лечение новообразований яичников (лапароскопия, цистэктомия). В 1-ю группу мы включили 60 женщин с диагнозом «эндометриоз яичников», 40 женщин с другими доброкачественными объемными образованиями яичников (зрелыми тератомами, кистами желтого тела, цистаденомами яичника) включены во 2-ю группу.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18–45 лет), наличие доброкачественных объемных образований яичников, наличие показаний для проведения хирургического лечения, согласие пациентки на хирурги-

Таблица 1. Наличие болевого синдрома в исследуемых группах**Table 1. Presence of pain in the study groups**

Жалобы		1-я группа		2-я группа		χ^2	<i>p</i>
		Абс.	%	Абс.	%		
До операции	ХТБ	31	51,67	16	40	1,31	0,252
	Дисменорея	24	40	7	17,5	5,67	0,017
	Диспареуния	27	45	15	37,5	0,55	0,457
После операции	ХТБ	11	18,33	5	12,5	2,16	0,142
	Дисменорея	10	16,67	0	0	7,41	0,007
	Диспареуния	15	25	3	7,5	4,98	0,026

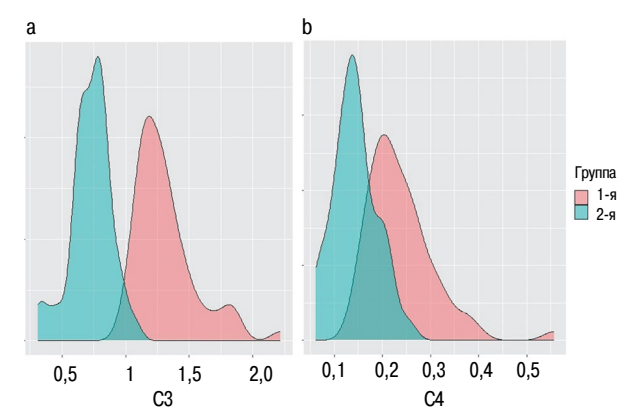
ческое вмешательство и на участие в научном исследовании, морфологическое подтверждение диагноза. Критерии невключения: наличие хронических воспалительных и/или аутоиммунных заболеваний. Критерии исключения: злокачественные новообразования яичников, наличие противопоказаний для проведения хирургического лечения.

Протокол исследования представлен на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ, рекомендовано одобрить исследование (протокол №8 от 24.09.2021). Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии, лабораторные исследования осуществляли в Центральной научно-исследовательской лаборатории, материал хранился на базе биобанка ФГБОУ ВО УГМУ.

Исследование компонентов С3 и С4 комплемента проводилось путем биохимического анализа сыворотки крови турбидиметрическим методом с использованием тест-систем Mindrey (Китай). Для выполнения анализа использовался биохимический анализатор Mindrey BS240 Pro (Китай).

Анализ крови проводился перед операцией и через 12 мес после оперативного лечения.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения R и RStudio (<http://rstudio.org/>). Нормальность распределения оценивалась с помощью показателя Шапиро–Уилка (функция `shapiro.test`), при $p < 0,05$ распределение считалось отличным от нормального. Для количественных показателей при нормальном распределении мы вычисляли среднее значение со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), в случае, если распределение не соответствовало нормальному, мы указывали медианное значение с интерквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$). Для качественных величин указывались абсолютные величины и относительные значения в процентах (%). Для оценки статистической значимости различий между группами мы использовали Т-критерий Стьюдента для независимых выборок (функция `t.test`) либо U-критерий Манна–Уитни (функция `wilcox.test`) (соответственно при нормальном или не нормальном распределении). Для связанных выборок (уровень показателя до и после операции внутри одной группы) мы использовали критерий Уилкоксона (функция `wilcox.test`). Для определения наличия статистически значимых различий по частоте встречаемости номинальных признаков использовался критерий хи-квадрат – χ^2 (функция `chisq.test`). Во всех случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Дополнительно для оценки значимости различия показателей до и после операции внутри одной группы использовался параметр «размер эффекта».

Рис. 1. Плотность распределения пациенток с различным уровнем С3 (а) и С4 (б) в исследуемых группах (г/л).**Fig. 1. Density of distribution of patients with different levels of С3 (а) and С4 (б) in the study groups (g/L)**

Результаты

Средний возраст обследованных составил 31 [25,8; 34,9] год для 1-й группы и 29 [26; 34,3] – для 2-й группы ($p=0,755$). По возрасту группы являлись клинически сопоставимыми.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил соответственно $23,3 \pm 3,95$ и $27,8 \pm 4,45$ кг/м² ($p < 0,001$), т.е. во 2-й группе ИМТ в среднем оказался значительно выше.

В 1-й группе беременности в анамнезе имели 34 (56,66%) участницы, во 2-й группе – 23 (57,5%). Роды в анамнезе имелись у 28 (46,67%) женщин в 1-й группе и 18 (45%) – во 2-й группе. Различия статистически не значимы.

Ранее оперативное вмешательство среди участниц 1-й группы в анамнезе имели 20 (33,44%) женщин: 7 (11,67%) – аппендэктомия, 6 (10%) – холецистэктомия, 7 (11,67%) – кесарево сечение. Во 2-й группе отмечено всего 16 (40%) женщин, имеющих операции в анамнезе, среди них аппендэктомия, холецистэктомия и кесарево сечение имелись в анамнезе соответственно у 6 (15%), 5 (12,5%) и 5 (12,5%) участниц. Во всех случаях статистические различия не значимы ($p > 0,05$).

Всего болевой синдром до операции в 1-й группе выявлен у 47 (78,33%), после операции – у 27 (45%) женщин. Во 2-й группе до и после операции имели болевой синдром соответственно 25 (62,5%) и 8 (20%) женщин. Различия до операции статистически не значимы: $p=0,08$ ($\chi^2=2,98$); после операции – статистически значимы: $p=0,01$ ($\chi^2=6,59$).

Различные виды боли и частота их встречаемости в исследуемых группах представлены в табл. 1. До операции статистически значимые различия выявлены по частоте встречаемости дисменореи. Через год после операции в группе пациенток, прооперированных в связи с эндометриомами, чаще наблюдались как дисменорея, так и диспареуния, что может свидетельствовать о рецидиве заболевания.

Уровень компонентов комплемента (г/л) С3 и С4 до и после операции (через 12 мес) представлен в табл. 2.

Распределение пациенток с различными уровнями С3 и С4 представлено на рис. 1.

И до, и после операции С3 и С4 компоненты системы комплемента оказались существенно выше у женщин с эндометриомами яичников (по сравнению с другими образованиями яичников); $p < 0,001$. Мы также сравнили уровень показателей до и после операции внутри каждой группы. В 1-й группе разница средних для С3 составила 0,285, размер эффекта – 1,631 (1,241–2,02), для С4 разница средних уров-

ней – 0,047, размер эффекта – 0,738 (0,45–1,02). Во 2-й группе разница средних и размер эффекта для С3 составили 0,123 и 0,791 (0,431–1,14) для С4 – 0,03 и 0,719 (0,367–1,06).

Обсуждение

В нашем исследовании у женщин с эндометриомами отмечен более низкий ИМТ по сравнению с пациентками с другими доброкачественными объемными образованиями яичников – соответственно $23,3 \pm 3,95$ и $27,8 \pm 4,45$ кг/м². Это ожидаемо, поскольку известно, что именно низкая масса тела является фактором риска в отношении эндометриоза [14]. Кроме того, данные, полученные в предыдущих исследованиях, свидетельствуют о том, что низкий ИМТ – это фактор риска рецидива эндометриомы яичника после оперативного лечения [3].

По частоте встречаемости хронической тазовой боли (ХТБ) и диспареунии до операции нами не выявлено существенных различий между исследуемыми группами. Возможно, это объясняется тем, что и в той, и в другой группе значительное число женщин имели операции в анамнезе. При этом дисменорея значительно чаще встречалась в основной группе – соответственно у 24 (40%) женщин с эндометриозом яичников и лишь у 7 (17,5%) – без него ($p=0,017$). Это согласуется с научными представлениями о клинике эндометриоза – дисменорея является одним из основных его симптомов [2, 15]. Даже после операции частота дисменореи у женщин с эндометриомами сохранялась высокой – на этот симптом указывали 10 (16,67%) женщин, тогда как в контрольной группе ни у одной женщины через год после операции дисменореи не отмечено. Обращает на себя внимание также высокая частота диспареунии у женщин 1-й группы. До операции она встречалась у женщин с эндометриомами в 45% случаев (35 женщин), что сопоставимо с частотой диспареунии у женщин с другими образованиями яичников. При этом и через год после операции в 1-й группе 15 (25%) женщин страдали от диспареунии, тогда как во 2-й группе она отмечена лишь у 3 (7,5%) пациенток. Диспареуния при эндометриозе – это важная проблема, на которую необходимо обращать внимание. По некоторым данным, боль во время полового контакта встречается при данном заболевании у 50–70% женщин, при этом некоторые женщины рассматривают болезненный половой акт как вариант нормы и не обращаются за медицинской помощью долгое время, что приводит к психологическим расстройствам [16].

Если оценивать болевой синдром суммарно по всем видам боли (ХТБ, дисменорея, диспареуния), то до операции частота этого симптома в исследуемых группах являлась сопоставимой – боль отмечена у 47 (78,33%) и 25 (62,5%) женщин ($p=0,08$). При этом через год после операции именно у женщин с эндометриомами болевой синдром наблюдался намного чаще – он выявлен у 27 (45%) из них, тогда как в группе пациенток, прооперированных в связи с наличием иных доброкачественных объемных образований яичников, болевой синдром через 12 мес после операции определен лишь у 8 (20%); $p=0,01$. Таким образом, именно после оперативного лечения по поводу эндометриом яичников сохраняется высокий риск рецидива болевого синдрома. Вероятно, это объясняется тем, что эндометриоз является системным заболеванием, при котором имеются биохимические изменения в перитонеальной жидкости, такие как изменение цитокинового профиля и повышение уровня простагландинов, что и способствует болевому синдрому [17]. Это говорит о важности своевременного назначения гормонотерапии в послеоперационном периоде у женщин, прооперированных в связи с эндометриомами [2].

Таблица 2. Уровень С3 и С4 в исследуемых группах (г/л)
Table 2. Levels of C3 and C4 in the study groups (g/L)

Параметр		1-я группа	2-я группа	p
До операции	С3	1,25 [1,14; 1,39]	0,76 [0,65; 0,82]	<0,001
	С4	0,22 [0,19; 0,27]	0,14 [0,12; 0,17]	<0,001
После операции	С3	0,97 [0,91; 1,05]	0,65 [0,45; 0,75]	<0,001
	С4	0,17 [0,16; 0,2]	0,11 [0,07; 0,14]	<0,001

Нами показано, что уровень как С3, так и С4 оказался выше до и после операции у пациенток с эндометриомами яичников по сравнению с женщинами, имеющими какие-то другие доброкачественные новообразования яичников. Ранее в научной литературе уже встречались сообщения о более высоком уровне С3 у женщин с эндометриозом. В частности, в работе А. Насан и соавт. (2019 г.) установлено, что уровень С3 в сыворотке крови женщин с эндометриозом оказался выше в сравнении со здоровыми женщинами [18]. Однако по уровню С4 в сыворотке крови рядом исследователей не выявлено значимых различий при наличии и отсутствии эндометриоза (возможно, из-за небольшого числа пациентов, включенных в исследование) [13]. Вероятно, этот показатель имеет меньшее диагностическое значение, чем С3.

Оперативное лечение приводило к значимому снижению С3 и С4 в обеих группах, однако степень выраженности данного эффекта оказалась больше в 1-й группе, т.е. у пациенток с эндометриомами оперативное удаление образования способствует более существенному снижению компонентов системы комплемента, чем у пациенток с другими доброкачественными объемными образованиями. Это может свидетельствовать о том, что оперативное лечение эндометриомы влияет на общий иммунологический фенотип.

Заключение

Уровень С3 и С4 у женщин с эндометриомами яичников выше по сравнению с пациентками, имеющими иные доброкачественные объемные образования яичников. После оперативного лечения эндометриом уровень С3 и С4 снижается, однако остается более высоким, чем у женщин, прооперированных в связи с другими новообразованиями яичников.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (протокол №8 от 24.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ural State Medical University (protocol №8 dated 24.09.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28:54 [Adamyany LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28:54 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222801154
2. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2023;5:159-76 [Sukhikh GT, Serov VN, Adamyany LV, et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;5:159-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.132
3. Чижова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А. Факторы риска развития рецидива эндометриомы яичника после оперативного лечения в условиях мегаполиса. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;33:6-12 [Chizhova AV, Mangileva YA, Kudryavtseva EV, Oboskalova TA. Risk factors for the development of ovarian endometrioma recurrence after surgical treatment in metropolitan areas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):6-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2022220616
4. Matasariu DR, Lozaneanu L, Dumitraşcu I, et al. Hormonal, apoptotic, proliferative and inflammatory markers' expression in Desogestrel-treated women with ovarian endometriosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2022;63:137-44. DOI:10.47162/RJME.63.1.14
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022:hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
6. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:961-82. DOI:10.1136/ijgc-2021-002565
7. Sasaran V, Alexa Bad CM, Muresan D, Puscasiu L. Ultrasound pattern and diagnostic accuracy of primary ovarian endometrioma and its recurrence: a pictorial essay. *Med Ultrason*. 2020;22:230. DOI:10.11152/mu-2331
8. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:730-40. DOI:10.1002/uog.7668
9. Зарипова А.Ш., Габидуллина Р.И., Миннуллина Ф.Ф., и др. Потенциальные биомаркеры эндометриоза: поиск продолжается. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16:103-9 [Zaripova ASH, Gabidullina RI, Minnullina FF, et al. Potential biomarkers of endometriosis: the search is underway. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2023;16:103-9 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(6).103-109
10. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22. DOI:10.3390/ijms221910554
11. Agostinis C, Balducci A, Mangogna A, et al. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Front Immunol*. 2020;11:599117. DOI:10.3389/fimmu.2020.599117
12. Rahal D, Andrade F, Nisihara R. Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunol Lett*. 2021;231:43-8. DOI:10.1016/j.imlet.2021.01.005
13. Чижова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В. Система комплемента и эндометриоз: что нового? Обзор литературы. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40:56-64 [Chizhova AV, Mangileva YA, Kudryavtseva EV. Complement system and endometriosis: what's new? Literature review. *Perm Medical Journal*. 2023;40:56-64 (in Russian)]. DOI:10.17816/pmj40256-64
14. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2022;19:e1003679. DOI:10.1371/journal.pmed.1003679
15. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрова А.Д., и др. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2023;146-53 [Dubrovina SO, Berlim YD, Aleksandrina AD, et al. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023:146-53 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.43
16. Fuchsia Howard A, Noga H, Kelly MT, et al. Women's Self-Management of Dyspareunia Associated with Endometriosis: A Qualitative Study. *J Pain*. 2024;25(8):104492. DOI:10.1016/j.jpain.2024.02.006
17. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L, et al. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2020;42:113-22. DOI:10.1515/hmbci-2019-0064
18. Hasan A, Rahim A, Afzal M, et al. Serum Albumin and C3 Complement Levels in Endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29:702-5. DOI:10.29271/jcpsp.2019.08.702

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оптимизация тактики ведения беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

И.В. Медянникова^{✉1}, Ю.Ч. Куклис², И.В. Савельева¹, Г.Б. Безнощенко¹, Е.Г. Галянская¹,
О.Ю. Цыганкова¹, Г.В. Кривчик^{1,3}, Е.А. Бухарова¹, Н.В. Носова¹, П.В. Давыдов¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

Аннотация

Обоснование. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что беременные являются группой риска тяжелой заболеваемости, неблагоприятных гестационных исходов и смертности после перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). У этих пациенток выше частота прерывания беременности на различных сроках, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела (МТ).

Цель. Улучшить исходы беременности и родов у женщин с COVID-19 путем оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сплошное поперечное исследование, в котором обследованы 114 пациенток после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. У 32 беременных основной группы с высоким риском акушерских осложнений лечебная тактика помимо стандартной терапии основного заболевания включала назначение эндотелиотропного препарата сулодексид и ацетилсалициловой кислоты.

Результаты. Тяжелое течение COVID-19 у беременных определяет высокую вероятность плацентарных нарушений (отношение шансов – ОШ 6,1; 95% доверительный интервал – ДИ 2,6–14,9), задержки роста плода (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,2–30,2), преэклампсии (ОШ 8,5; 95% ДИ 3,4–22,4), преждевременных родов (ОШ 14,1; 95% ДИ 5,8–38,4), оперативного родоразрешения (ОШ 8,5; 95% ДИ 4,1–18,1), низкой МТ детей при рождении (ОШ 18,0; 95% ДИ 6,4–62,2), госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОШ 25,4; 95% ДИ 6,4–67,0).

Заключение. Усовершенствование тактики ведения беременных при COVID-19 с выделением среди них группы высокого риска по гестационным осложнениям, основанной на ранней их диагностике, своевременном родоразрешении и, помимо стандартной терапии основного заболевания, профилактике венозных тромбозов, включающей назначение ацетилсалициловой кислоты и эндотелиотропных препаратов, позволяет снизить частоту плацентарных нарушений в 2,3 раза, тяжелой преэклампсии – в 2,9 раза, преждевременных родов на сроке 28–37 нед – в 2 раза, оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения – в 1,6 раза, рождения детей с низкой МТ – в 2,3 раза, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных – в 2,5 раза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, беременность, акушерские осложнения, перинатальные осложнения, ацетилсалициловая кислота, сулодексид

Для цитирования: Медянникова И.В., Куклис Ю.Ч., Савельева И.В., Безнощенко Г.Б., Галянская Е.Г., Цыганкова О.Ю., Кривчик Г.В., Бухарова Е.А., Носова Н.В., Давыдов П.В. Оптимизация тактики ведения беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Гинекология. 2024;26(4):350–357.

DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203009

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), на протяжении 3 лет оставалась основной проблемой здравоохранения большинства стран мира из-за высокой контагиозности, распространенности COVID-19 и смертности, тяжести течения заболевания. Изучение тече-

ния новой коронавирусной инфекции (НКИ), ее влияния на показатели здоровья населения имеет большую медицинскую и социально-экономическую значимость [1].

По данным исследований, протекание COVID-19 во время гестации с большой вероятностью может сопровождаться невынашиванием, преждевременными родами (ПР),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Медянникова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ.
E-mail: mediren@gmail.com

Куклис Юлия Чеславовна – врач – акушер-гинеколог ГБУЗ ИКБ №2.

Савельева Ирина Вячеславовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Безнощенко Галина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Галянская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Цыганкова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Кривчик Галина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ, зам. глав. врача по поликлинической работе БУЗОО ГКПЦ

Бухарова Елена Анатольевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Носова Наталья Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

Давыдов Павел Васильевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ

[✉]Irina V. Medyannikova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mediren@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6892-2800

Yuliya Ch. Kuklis – obstetrician-gynecologist, Infectious Clinical Hospital №2. ORCID: 0000-0003-4155-0597

Irina V. Saveljeva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-9342-7342

Galina B. Beznoshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6795-1607

Elena G. Galyanskaya – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9603-7363

Olga Yu. Tsygankova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3553-055X

Galina V. Krivchik – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University, City Clinical Perinatal Center. ORCID: 0009-0000-0336-5425

Elena A. Bukharova – Assistant, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6093-3721

Natalya V. Nosova – Assistant, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-2362-5367

Pavel V. Davidov – Assistant, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6867-7024

Optimization of the management of pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection: An open prospective cross-sectional study

Irina V. Medyannikova^{✉1}, Yuliya Ch. Kuklis², Irina V. Saveljeva¹, Galina B. Beznoshchenko¹, Elena G. Galyanskaya¹, Olga Yu. Tsygankova¹, Galina V. Krivchik^{1,3}, Elena A. Bukharova¹, Natalya V. Nosova¹, Pavel V. Davidov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia;

³City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

Abstract

Background. Many studies indicate that pregnant women are at risk for severe morbidity, adverse gestational outcomes, and mortality following SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Such patients have higher rates of abortion at various times, preterm delivery, preeclampsia, caesarean section, and delivery of low birth weight (LBW) newborns.

Aim. To improve pregnancy and childbirth outcomes in women with COVID-19 by optimizing diagnostic and treatment interventions.

Materials and methods. An open-label prospective continuous cross-sectional study enrolled 114 patients following SARS-CoV-2 infection. In 32 pregnant women of the main group with a high risk of obstetric complications, the treatment approach included endotheliotropic agent sulodexide and acetylsalicylic acid in addition to the standard of care for the underlying disease.

Results. The severe course of COVID-19 in pregnant women is associated with the high rate of placental disorders (odds ratio – OR 6.1; 95% confidence interval – CI 2.6–14.9), fetal growth retardation (OR 5.6; 95% CI 1.2–30.2), preeclampsia (OR 8.5; 95% CI 3.4–22.4), premature birth (OR 14.1; 95% CI 5.8–38.4), surgical delivery (OR 8.5; 95% CI 4.1–18.1), low birth weight of newborns (OR 18.0; 95% CI 6.4–62.2), hospitalization in the neonatal intensive care unit (OR 25.4; 95% CI 6.4–67.0).

Conclusion. Improving the management of pregnant women with COVID-19 by identifying a high-risk group for gestational complications, based on their early diagnosis, timely delivery, and use of acetylsalicylic acid and endotheliotropic agents to prevent venous thromboembolic complications, in addition to the standard of care, reduces the frequency of placental disorders by 2.3 times, severe preeclampsia – by 2.9 times, premature birth at 28–37 weeks – by 2 times, surgical delivery by cesarean section – by 1.6 times, delivery of low birth weight newborns – by 2.3 times, hospitalization in the intensive care unit of newborns – by 2.5 times.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, obstetric complications, perinatal complications, acetylsalicylic acid, sulodexide

For citation: Medyannikova IV, Kuklis YuCh, Saveljeva IV, Beznoshchenko GB, Galyanskaya EG, Tsygankova OYu, Krivchik GV, Bukharova EA, Nosova NV, Davidov PV. Optimization of the management of pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection: An open prospective cross-sectional study. *Gynecology*. 2024;26(4):350–357. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203009

развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [2–5]. Вместе с тем нет доказательств того, что задержка роста плода (ЗРП) может быть связана с заболеванием COVID-19 матери. Тем не менее в 63% наблюдений, когда у беременных диагностировано острое респираторное вирусное заболевание, выявлена ЗРП [3, 6]. В настоящее время некоторые исследователи не подтверждают вертикальный путь передачи вируса SARS-CoV-2 от матери плоду [7].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [8]. В результате этого процесса возникают спазм сосудов, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, гемокоагуляция и пролиферация гладкомышечных сосудистых клеток. Развитие у матери эндотелиальной дисфункции, генерализованной микроангиопатии и тромбофилии приводит к дезадаптации плацентарного кровообращения и, как следствие, к заболеваниям, относящимся к большим акушерским синдромам, таким как преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), ЗРП и ПР [9, 10]. Современные исследования продемонстрировали связь концентрации эндотелина-1 с ПЭ и развитием HELLP-синдрома [11–13]. При этом отсутствуют публикации об исследованиях эндотелина-1 у пациенток с НКИ, вызванной SARS-CoV-2.

Цель исследования – улучшить исходы беременности и родов у женщин с COVID-19 путем оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы

В 2020–2023 гг. проведено открытое проспективное сплошное поперечное исследование на базе родильного дома в составе многопрофильного инфекционного стационара ГБУЗ ИКБ №2, работающего в системе обязательного ме-

дицинского страхования г. Москвы, Россия. Клиническое исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №10 от 13.10.2021). На I этапе в исследование включены 114 беременных, перенесших COVID-19 и находившихся на стационарном лечении. В зависимости от степени тяжести основного заболевания пациентки разделены на группы: 1-я группа (n=36) – пациентки с легким течением НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, 2-я группа (n=56) – женщины со средней степенью тяжести, 3-я группа (n=22) – больные с тяжелым течением. Контрольную группу составили 93 беременные, находящиеся на стационарном лечении в этот период, не заболевшие COVID-19 и не имеющие признаков острой респираторной вирусной инфекции. На II этапе исследования разработана и внедрена в практику балльная оценка акушерского риска при НКИ, вызванной SARS-CoV-2, у женщин во время гестационного периода. По предложенной шкале наблюдались 62 пациентки с высоким акушерским риском при НКИ, вызванной SARS-CoV-2. У 32 беременных основной группы (О-группы) лечебная тактика помимо стандартной терапии основного заболевания по действующим методическим рекомендациям и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) низкомолекулярными гепаринами (НМГ) включала назначение эндотелиопротектора (сулодексида) 600 ЛЕ 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ 2 раза в сутки и пероральный прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг в сутки до 36 нед беременности. У 30 женщин группы сравнения (С-группы) лечебная тактика включала стандартную терапию по действующим методическим рекомендациям и профилактику ВТЭО НМГ.

Критерии включения беременных в исследование: возраст старше 16 лет; положительный результат теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции, на РНК

вируса SARS-CoV-2; срок гестации >22 нед на момент инфицирования; письменное информированное согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: пациентки, имеющие заболевания, влияющие на иммунный статус (ВИЧ, хронические гепатиты), и пациентки с онкологическими заболеваниями. Всем беременным проводили обследование и динамическое наблюдение в соответствии с Приказом Минздрава России №1130 и действующими клиническими рекомендациями Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 05.07.2021.

Всем пациенткам исследовали уровень эндотелина-1 на первые и третьи сутки пребывания в стационаре в образцах супернатантной плазмы методом иммуноферментного анализа с применением наборов «Quantikine ELISA Endotelin-1 Immunoassay» (ЗАО «БиоХимМак», г. Новосибирск). Ультразвуковое исследование с доплерометрией проводили на аппаратах класса «GE Voluson S10», «GE Logiq E». Для оценки сосудистого сопротивления в бассейне маточных артерий измеряли систоло-диастолическое отношение (СДО).

Статистический анализ данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ SPSSV.23.0 (USA). Качественные признаки описывали в абсолютных значениях и относительных (%) показателях. Распределение значений переменных в сравниваемых группах оценивали с использованием метода Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для выявления различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для апостериорных сравнений – критерий Тьюки. При распределении признаков, отличающемся от нормального, данные рассчитывали в виде медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]). Для сравнения количественных признаков применяли U-критерий Манна–Уитни, качественных – хи-квадрат Пирсона (χ^2), критерий Фишера. Применяли расчет отношения шансов (ОШ) и двусторонние 95% доверительные интервалы (ДИ) для выявления связи признаков и воздействия изучаемого фактора на исход. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Нами проанализированы исходные характеристики изучаемого контингента женщин в зависимости от тяжести течения основного заболевания (табл. 1). Возраст пациенток, перенесших COVID-19, составил 22–45 лет. Средний возраст в группах варьировал: в 1-й группе – 25±3, во 2-й – 31±4, в 3-й – 38±4 года. При этом пациентки с тяжелым течением основного заболевания были значимо старше женщин с легким течением COVID-19 ($p=0,045$). В то же время между пациентками со средней и тяжелой степенью тяжести течения инфекции SARS-CoV-2 значимых различий по возрасту не получено ($p=0,011$).

При оценке антропометрических данных у пациенток, перенесших COVID-19, и беременных контрольной группы статистически значимых различий по росту не выявлено ($p=0,121$). У пациенток с тяжелым течением основного заболевания индекс массы тела – ИМТ (32 ± 4 кг/м²) значимо превышал анализируемый показатель контрольной группы (23 ± 4 кг/м²) и 1-й группы с легким течением (27 ± 3 кг/м²), а также пациенток со средней степенью тяжести COVID-19 (29 ± 5 кг/м²).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза пациенток выявлено, что он отягощен у перенесших НКИ,

Таблица 1. Характеристика беременных в исследованных группах, абс. (%)

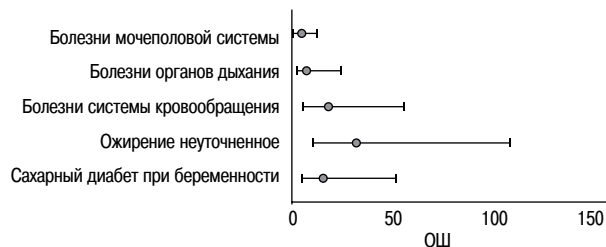
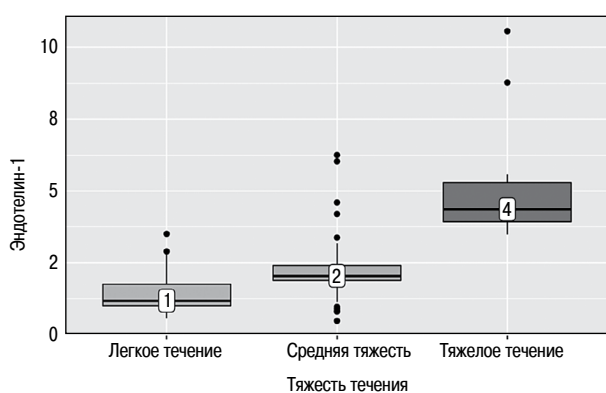
Table 1. Characteristics of pregnant women in study groups, abs. (%)

Показатель	Пациентки после перенесенной НКИ			Контрольная группа (n=93)	p
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=22)		
Возраст, лет (M±SD)	25±3	31±4	38±4	24±3	
Возраст, лет, абс. (%)					
22–25	5 (27,8)	8 (14,2)	0 (0,0)	17 (17,0)	0,045
26–30	6 (33,3)	11 (19,6)	2 (9,1)	37 (37,0)	
31–35	5 (27,8)	22 (39,3)	7 (31,8)	40 (40,0)	
36–40	2 (11,1)	9 (16,1)	11 (50,0)	6 (6,0)	
41–45	0 (0,0)	6 (10,7)	2 (9,1)	0 (0,0)	
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	27±3	29±5	32±4	23±4	0,007
Рост, см (M±SD)	166±4	164±3	164±5	167±5	0,121

вызванную SARS-CoV-2 (80/114; 70,18%). У 1/3 пациенток (38/114; 33,33%) в анамнезе имелись искусственные или самопроизвольные прерывания беременности. Несмотря на то что в контрольной группе число повторнородящих пациенток было меньше (55/93; 59,14%), чем в основной группе (83/114; 72,81%), значимо по паритету исследованный контингент не различался. Повторнородящие составили: в 1-й группе – 24/36 (66,67%), во 2-й – 37/56 (66,07%), в 3-й – 16/22 (72,72%), в 4-й – 49/93 (52,69%).

В контрольной группе выявлено 22/93 (23,66%) соматически здоровых пациенток, которых не было среди беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания (рис. 1). У находившихся на стационарном лечении беременных имелись следующие хронические заболевания системы кровообращения: эссенциальная гипертензия, нарушение сердечного ритма, флебит и тромбоз нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой без осложнения неутонченный, варикозное расширение вен таза, варикозное расширение вен вульвы, гипотензия. Каждая 5-я беременная контрольной группы имела заболевание системы кровообращения (20/93; 21,51%), при этом аналогичные нозологии имели 2/3 пациенток, перенесших НКИ: в 1-й группе – 47,22% (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4–7,4), во 2-й – 82,14% (ОШ 16,8; 95% ДИ 7,2–39,1), в 3-й – 81,82% (ОШ 16,4; 95% ДИ 5,0–54,0). По количеству заболеваний органов дыхания, таких как аллергический ринит, хронический назофарингит, хронический тонзиллит, хронический бронхит, астма с преобладанием аллергического компонента, астматический статус, регистрировались значимые отличия с контрольной группой (6/93; 6,45%): в 1-й группе – 19,44% (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,1–11,3), во 2-й – 28,57% (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,1–15,9), в 3-й – 31,82% (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,0–22,9). Каждая 2-я пациентка с COVID-19 в отличие от беременных 4-й группы (20/93; 21,51%) имела заболевание мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический сальпингит и оофорит, воспалительные болезни шейки матки, подострый и хронический вагинит, эндометриоз матки, эндометриоз яичников, эрозию шейки матки, спаечный процесс органов малого таза): в 1-й группе – 33,33% (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–11,3), во 2-й – 76,79% (ОШ 12,1; 95% ДИ 5,5–26,7), в 3-й – 54,55% (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,7–11,6).

Из находившихся на лечении в условиях акушерского стационара ПЭ осложнила течение беременности у 7,53% (7/93) женщин контрольной группы и у 38,60% (44/114) пациенток

Рис. 1. Экстрагенитальные факторы риска НКИ, вызванной SARS-CoV-2.**Fig. 1. Extragenital risk factors for SARS-CoV-2 infection.****Рис. 2. Уровень эндотелина-1 у беременных после перенесенной НКИ в зависимости от тяжести основного заболевания.****Fig. 2. The level of endothelin-1 in pregnant women after COVID-19, depending on the severity of the underlying disease.**

с COVID-19. При этом тяжелую ПЭ значимо чаще диагностировали у женщин со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19: в 1-й группе – у 5,56% ($p=0,078$), во 2-й – у 16,07% ($p<0,001$), в 3-й – у 36,36% ($p<0,0001$). В 7,69% (6/78) случаев при среднетяжелом и тяжелом течении основного заболевания наблюдались осложнения ПЭ, среди которых ПОНРП, выявленная у 3,57% ($p=0,141$) пациенток 2-й группы и у 9,09% ($p=0,036$) женщин 3-й группы. HELLP-синдром значимо отличал пациенток 3-й группы (2/22; 9,09%). ЗРП не встречалась в 1-й группе и значимо чаще регистрировалась только при тяжелом течении COVID-19: во 2-й группе – у 10,71% ($p=0,074$), в 3-й – у 18,18% ($p=0,029$), в 4-й – у 3,23%. Декомпенсация плацентарной недостаточности – антенатальная гибель плода – произошла у 4 пациенток со средней степенью тяжести (2/56; 3,57%) и тяжелым течением основного заболевания (2/22; 9,09%).

При доплерометрии в контрольной группе величина СДО в правой и левой маточной артерии составляла 1,7 (1,6–2,2) и 1,7 (1,6–2,1) соответственно. В 1-й группе СДО в правой и левой маточной артерии было выше значений контрольной группы – 2,4 (2,1–2,5) и 2,4 (1,8–2,5) соответственно ($p=0,06$). У женщин 2-й группы в сопоставлении с контрольной группой наблюдалось повышение в правой маточной артерии величины СДО в 1,5 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии – в 1,4 раза ($p=0,001$), составляющее 2,5 (2,2–2,9) и 2,4 (2,2–2,9) соответственно. У женщин 3-й группы в сравнении с контрольной группой регистрировалось повышение СДО в правой маточной артерии в 1,6 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии – в 1,5 раза ($p=0,001$), составляющее 2,8 (2,4–3,2) и 2,6 (2,4–3,2) соответственно.

Межгрупповые различия уровня эндотелина-1 статистически значимы при средней и тяжелой степени тяжести НКИ (рис. 2). У пациенток контрольной группы и 1-й группы уровень эндотелина-1 значимо не различался и соответствовал референсным показателям – 0,2–1,0 пмоль/л (индекс Юдена 0,98). В группах среднетяжелого течения НКИ уровень эндотелина-1 составлял 2,0–4,0 пмоль/л и значимо отличался от показателя контрольной группы и 1-й группы ($p=0,001$).

У пациенток 2-й группы выявлена корреляционная зависимость между содержанием эндотелина-1 и величиной СДО в правой маточной артерии ($r=0,7$; $p<0,01$). В 3-й группе анализ зависимости сосудистого сопротивления в маточных артериях и активности эндотелия показал корреляционную сильную прямую зависимость между уровнем эндотелина-1 и СДО в правой маточной артерии ($r=0,8$; $p<0,01$), а также слабую положительную корреляцию с СДО в левой маточной артерии ($r=0,4$; $p<0,01$).

В группе пациенток с тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в 91,0% случаев уровень эндотелина-1 превышал референсные значения. Максимальное значение эндотелина-1, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,1 пмоль/л, оно выявлено у пациентки с развившейся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Все женщины с повышенной концентрацией эндотелина-1 имели сосудистые осложнения – плацентарные, артериальные и венозные тромбозы.

Внеплацентарные тромботические осложнения имели 15,6% (15/96) пациенток со средней и тяжелой степенью тяжести перенесенной НКИ. Среди последних у 10,4% (10/96) женщин тромбозы возникли при беременности – тромбофлебит вен нижних конечностей и тромбоз вен органов малого таза, составившие 6,3% (6/96) и 4,2% (4/96) случаев соответственно. У 4,2% (4/96) женщин тромботические осложнения имели место в родах – тромбоз вен органов малого таза и ТЭЛА, составившие 3,1% (3/96) и 1,0% (1/96) случаев соответственно. В послеродовом периоде у 1,0% (1/96) родильниц диагностирована ишемия головного мозга.

В контрольной группе у 93,55% (87/93) пациенток беременность завершилась на сроке 37–42 нед, у 6,45% (6/93) женщин – в 34–37 нед. Во 2-й группе произошло 25,0% (14/56) ПР ($p=0,003$), а 58,93% (33/56) пациенток родоразрешены через естественные родовые пути ($p=0,03$). ПР было больше у пациенток 3-й группы – 90,91% ($p=0,003$), что обусловлено нарастанием степени тяжести дыхательной недостаточности. На сроке 32–34 нед беременности произошла 1/2 родов в 3-й группе. Каждая 4-я женщина с тяжелым течением COVID-19 родоразрешена до 32 нед гестации.

По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения – КС ($p<0,0001$). После оперативного родоразрешения 22,73% (5/22) пациенток 3-й группы переведены на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Из 5 женщин, переведенных на ЭКМО, в позднем послеродовом периоде погибли 4, которые относились к 3-й группе (4/22; 18,18%).

В группах исследования женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, масса тела (МТ) новорожденных составляла: в 1-й группе – 3110 [2708; 3685] г, во 2-й – 3050 [2648; 3485] г, в 3-й – 1990 [1236; 2825] г. Средняя МТ при рождении у детей пациенток со среднетяжелым ($p=0,0016$) и тяжелым течением основного заболевания ($p<0,0001$) была значимо меньше МТ новорожденных в 4-й группе – 3400 [3176; 3620] г.

Рис. 3. Значение изучаемых факторов при прогнозировании акушерского риска у беременных с COVID-19. «Метод взаимной информации».

Fig. 3. The importance of the studied factors in predicting obstetric risk in pregnant women with COVID-19. "The mutual information method".

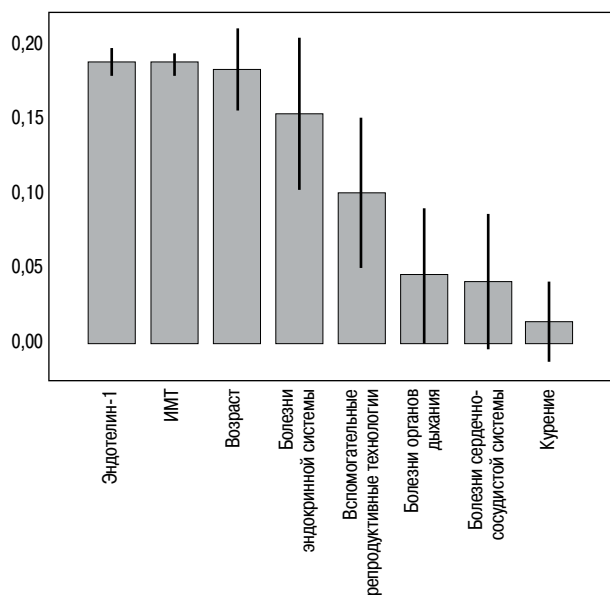
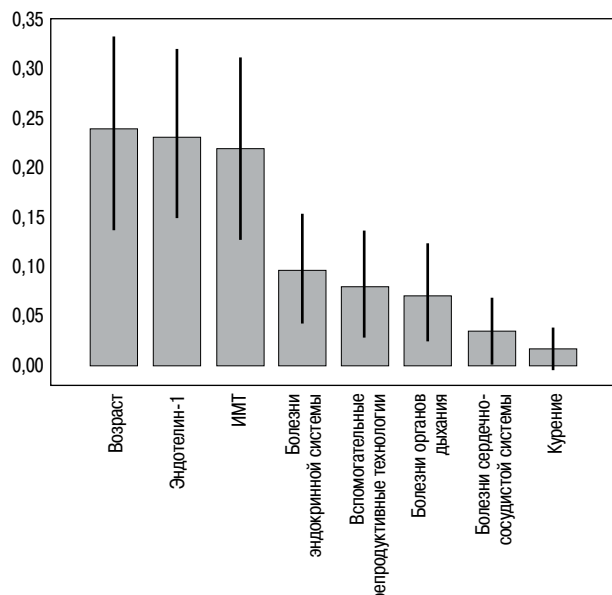


Рис. 4. Значение изучаемых факторов при прогнозировании акушерского риска у беременных с COVID-19. «Метод случайного леса».

Fig. 4. The importance of the studied factors in predicting obstetric risk in pregnant women with COVID-19. "The random forest method".



В структуре осложнений у новорожденных наблюдались: асфиксия тяжелой степени – в 2/114 (1,75%) случаев, асфиксия среднетяжелой степени – в 8/114 (7,02%), бактериальная пневмония – в 4/114 (3,51%), церебральная ишемия тяжелой степени – в 1/114 (0,88%), церебральная ишемия среднетяжелой степени – в 3/114 (2,63%). В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных направлены 23/114 (20,18%) ребенка. Перинатальных потерь в 1 и 4-й группах не обнаружено. Основными причинами неонатальной смертности, которая произошла у 3 пациенток со средней степенью тяжести (1/56; 1,79%) и тяжелым течением основного заболевания (2/22; 9,09%), стали недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния 2–4-й степени.

Нами разработана и внедрена в практику балльная оценка акушерского риска при COVID-19 у женщин во время гестационного периода, позволяющая выделить беременных группы высокого риска по развитию гестационных осложнений в целях ранней диагностики и профилактики плацентарных и внеплацентарных тромботических нарушений.

Мы использовали 2 метода, которые позволяют оценить значимость изучаемых факторов при прогнозировании того, к какой группе риска будет относиться пациентка: «метод взаимной информации» (рис. 3), «метод случайного леса» (рис. 4).

На основании предложенного способа прогнозирования акушерский риск при COVID-19 у акушерских пациенток на этапе приемного отделения рассчитывается по балльной оценке следующих факторов риска: ИМТ, возраст, болезни эндокринной системы, беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий, болезни сердечно-сосудистой системы, болезни органов дыхания, курение. При этом каждому фактору риска присваивают при его наличии 1 балл, а при его отсутствии – 0 баллов. После суммирования баллов классифицируют риск гестационных осложнений:

- 1) <2 баллов – низкий риск;
- 2) ≥2 и ≤3 баллов – средний риск;
- 3) >3 баллов – высокий риск.

По предложенной шкале оценки риска развития акушерских осложнений отобраны 62 пациентки с COVID-19, которые после балльной оценки имели средний и высокий риск гестационных осложнений. При поступлении в акушерский стационар 14/32 (43,75%) женщин О-группы имели легкое течение COVID-19, 12/32 (37,5%) – среднетяжелое течение, 6/32 (18,75%) – тяжелое течение основного заболевания. По балльной оценке акушерского риска средний риск имели 20/32 (62,5%) пациенток, высокий риск – 12/32 (37,5%) госпитализированных. В С-группе при поступлении в стационар легкое течение COVID-19 диагностировали у 15/30 (50,0%) женщин, среднетяжелое течение – у 10/30 (33,3%), тяжелое течение основного заболевания – у 5/30 (16,67%). По балльной оценке акушерского риска средний риск имели 20/30 (66,67%) пациенток, высокий риск – 10/30 (33,33%).

Изучаемый контингент обследованных был сопоставим по основным параметрам. Средний возраст женщин О-группы составил 32,5±5,4 года, ИМТ – 27 [24; 32] кг/м². Беременные С-группы были в возрасте 31,9±5,6 года и имели ИМТ 28 [25; 31] кг/м². Повторнородящих в О-группе было 20/32 (62,5%), в С-группе – 18/30 (60,0%). У части пациенток беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий: в О-группе – у 8/32 (25,0%), в С-группе – у 8/30 (26,67%). Гестационный сахарный диабет (СД) имели 11/32 (34,38%) женщин О-группы и 11/30 (36,67%) наблюдаемых С-группы.

После госпитализации симптоматика и тяжесть основного заболевания нарастали у 7/30 (23,33%) человек С-группы (у 4 – с легкой степенью тяжести, у 3 – с тяжелым течением) и у 2/32 (6,25%) женщин О-группы с легкой степенью тяжести при поступлении.

Беременность в С-группе значимо чаще сопровождалась плацентарными нарушениями (15/30; 50,0%) по сравнению с пациентками О-группы (7/32; 21,88%); табл. 2. Клинические критерии плацентарных нарушений у 33,3% (10/30) наблюдаемых С-группы были связаны с нарушением кро-

Таблица 2. Оценка акушерских и перинатальных показателей у пациенток, перенесших COVID-19 во время беременности, в зависимости от лечебной тактики**Table 2. Evaluation of obstetric and perinatal parameters in patients with history of COVID-19 during pregnancy, depending on treatment approach**

Показатель	Пациентки после перенесенной НКИ COVID-19, абс. (%)		Точный критерий Фишера (двусторонний)	p
	О-группа, n=32	С-группа, n=30		
Акушерские показатели				
Плацентарные нарушения:	7 (21,88)	15 (50,0)	0,03	<0,05
• без задержки роста плода	5 (15,63)	10 (33,33)	0,14	>0,05
• с задержкой роста плода	2 (6,25)	5 (16,67)	0,25	>0,05
• с нарушением плацентарного кровотока	3 (9,38)	10 (33,33)	0,03	<0,05
Преэклампсия:	10 (31,25)	18 (60,0)	0,04	<0,05
• умеренная	6 (18,75)	7 (23,33)	0,76	>0,05
• тяжелая	4 (12,5)	11 (36,67)	0,04	<0,05
Преждевременная отслойка плаценты	0	2 (6,67)	0,23	>0,05
HELLP-синдром	0	1 (3,33)	0,48	>0,05
ПР	9 (28,13)	17 (56,67)	0,04	<0,05
КС	15 (46,88)	22 (73,33)	0,04	<0,05
Материнская смертность	0	1 (3,33)	0,48	>0,05
Перинатальные показатели				
Низкая МТ при рождении	7 (21,88)	15 (50,0)	0,03	<0,05
Госпитализация в ОРИТ	6 (18,75)	14 (46,67)	0,03	<0,05
Асфиксия:	3 (9,38)	6 (20,0)	0,29	>0,05
• средней степени	3 (9,38)	5 (16,67)	0,47	>0,05
• тяжелой степени	0	1 (3,33)	0,48	>0,05
Церебральная ишемия:	1 (3,13)	2 (6,67)	0,60	>0,05
• средней степени	1 (3,13)	1 (3,33)	1,0	>0,05
• тяжелой степени	0	1 (3,33)	0,48	>0,05
Перинатальная смертность	0	3 (10,0)	0,10	>0,05

вотока в маточных и пуповинной артериях по сравнению с 9,38% (3/32) женщин О-группы ($p < 0,05$). ЗРП встречалась у 2/32 (6,25%) женщин О-группы и значимо чаще регистрировалась в С-группе (5/30; 16,67%). Антенатальная гибель плода произошла у 2/30 (6,67%) пациенток С-группы.

ПЭ осложнила течение беременности у 10/32 (31,25%) женщин О-группы и 18/30 (60,0%) пациенток С-группы. При этом тяжелая ПЭ значимо чаще диагностировалась в С-группе (11/30; 36,67%) в сравнении с О-группой (4/32; 12,5%). У 3/30 (10%) наблюдаемых С-группы наблюдались осложнения ПЭ, среди которых 2 случая ПОНРП и 1 случай HELLP-синдрома.

Процент ПР выявлен в большей степени у пациенток С-группы (17/30; 56,67%), чем у женщин О-группы (9/32; 28,13%). По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 все пациентки родоразрешены путем операции КС. Оперативное родоразрешение встречалось значимо чаще в С-группе (22/30; 73,33%), чем в О-группе (15/32; 46,88%).

После оперативного родоразрешения 1/32 (3,13%) пациенток О-группы и 2/30 (6,67%) наблюдаемых С-группы переведены на ЭКМО. Из 3 женщин, переведенных на ЭКМО, в позднем послеродовом периоде погибла 1, которая состояла в С-группе (1/30; 3,33%).

Внеплацентарные тромботические осложнения имели 3/30 (10,0%) пациенток С-группы. Среди них у 1 женщины тромбоз вен нижних конечностей выявлен при беременности, у 1 пациентки в родах произошла ТЭЛА, у 1 родильницы диагностирована ишемия головного мозга в позднем послеродовом периоде.

В О-группе родились 32 живых ребенка с МТ 2910 [1708; 3586] г. Средняя МТ при рождении 28 живорожденных С-группы составила 2540 [1549; 3705] г. Дети от матерей С-группы имели более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте – 6,8 [5,0; 7,9] балла, тогда как дети женщин О-группы – 7,3 [6,3; 8,3] балла. В ОРИТ направлены 6/32 (18,75%) детей матерей О-группы и 14/30 (46,67%) новорожденных от матерей С-группы. Причинами ранней неонатальной смертности 1 (3,33%) ребенка С-группы стали недоношенность и внутрижелудочковое кровоизлияние 4-й степени.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования показали, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются возраст беременной старше 40 лет, артериальная гипертензия, СД, ожирение, хронические заболевания почек, многоплодная беременность, ИМТ > 35 кг/м² [14–16]. Сопоставимые данные получены в нашем исследовании. Беременные с НКИ, вызванной SARS-CoV-2, как правило, старше 35 лет, имеют ИМТ ≥ 30 кг/м², а у 1/3 женщин беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения. У беременных с COVID-19 наблюдается высокая частота гестационного СД (29,82%), плацентарной недостаточности (30,70%), ПР (29,82%), ПЭ (38,60%) и КС (44,77%).

Согласно современным данным [11] COVID-19 существенно обостряет патологии беременности. В ряде ранее выполненных исследований отмечается, что развитие у матери эндотелиальной дисфункции, генерализованной микроангиопатии и тромбофилии приводит к дезадаптации плацентарного кровообращения и, как следствие, к развитию ПЭ, ЗРП, ПОНРП и ПР [9, 10]. В настоящем исследовании у 38,60% женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, развилась ПЭ, из них в 13,16% случаев – тяжелая, в то время как риск развития тяжелой ПЭ в общей популяции составляет 1–2% [17].

Отмеченная в исследовании D. Di Mascio и соавт. [18] высокая частота (41,10%) ПР у беременных с COVID-19 подтвердилась в настоящей работе. У 29,82% исследованных нами женщин беременность закончилась ПР, что значительно превышает общепопуляционный показатель (4,40%) [17].

Согласно систематическому обзору, описывающему материнские и перинатальные исходы COVID-положительных беременных, наиболее значимым неблагоприятным акушерским исходом являются ПР (18,0–19,0%) [16]. Обосновывая причины ПР у беременных с COVID-19, исследователи полагают, что это явление не связано с внутриматочной инфекцией, поскольку отсутствуют данные о возможности трансплацентарного переноса вируса [12, 14]. Соответственно, этиологией ПР при НКИ считают тяжелую дыхательную недостаточность матери с гипоксемией, что ведет к нарушению маточно-плацентарного кровотока [13].

Родоразрешение у пациенток с COVID-19 в подавляющем большинстве случаев (50–100%) происходит путем КС [12–14]. В нашем исследовании частота КС у беременных с COVID-19 была в 1,5 раза выше по сравнению с показателем частоты КС в России (44,77% против 30,0%) [19]. Кроме того, КС при тяжелом течении COVID-19 проводили у всех женщин.

V. Vallejo и соавт. [19] указывают, что у беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания. Согласно данным исследователей КНР 3,0% беременных умирают от пневмонии, вызванной COVID-19. В настоящем исследовании госпитализация в ОРИТ потребовалась 19,30% женщин, которым после родов в 4,39% случаев необходима ЭКМО.

В настоящее время ведется активная дискуссия по поводу влияния COVID-19 на новорожденного. Некоторые работы говорят об отсутствии ближайших негативных последствий COVID-19 для новорожденного [8]. Так, в исследовании D. Liu и соавт. [20] показано, что все дети, рожденные на сроке беременности 38–41 нед, имели высокую оценку по шкале Апгар.

В нашем исследовании у 1,75% новорожденных регистрировалась асфиксия тяжелой степени, у 7,02% – асфиксия среднетяжелой степени, у 3,51% – бактериальная пневмония, у 2,63% – церебральная ишемия среднетяжелой степени, у 0,88% – церебральная ишемия тяжелой степени. Перинатальные потери в группе пациенток с легким течением основного заболевания отсутствовали. Основной причиной антенатальной смертности явилась декомпенсация плацентарной недостаточности, а причинами неонатальной смертности стали недоношенность и внутрижелудочковые кровоизлияния 2–4-й степени.

Воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как триггер для активации системы гемостаза [12]. Одним из звеньев развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при НКИ, вызванной SARS-CoV-2, является эндотелиальная дисфункция. Данный процесс сопровождается выбросом вазоактивного пептида эндотелина-1, стимулирующего активацию плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза [6, 9, 11]. Основным источником эндотелина-1 – эндотелиальные клетки сосудов различных типов [8, 9]. Общеизвестно, что эндотелин-1 является одним из самых мощных вазопрессоров сердечно-сосудистой системы человека, который способен оказывать сильное прессорное и тромбогенное действие на широкий спектр сосудов, в том числе на сосуды плаценты [3, 13].

Имеются данные о том, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая эндотелииты, повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [8]. При эндотелиальной дисфункции уменьшается синтез и увеличивается разрушение синтезируемых им вазодилаторов: оксида азота, простациклина и протеина С. При этом возрастает образование вазоконстрикторных медиаторов, что смещает баланс в сторону вазоконстрикции. В результате этого процесса возникают спазм сосудов, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, гемокоагуляция и пролиферация гладкомышечных сосудистых клеток. При беременности в организме матери происходит сложная перестройка сосудистого ложа: процессы имплантации, инвазии трофобласта, адекватный васкулогенез и ангиогенез, ведущие к дилатационной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды и нормальному функционированию плаценты [9]. Развитие у матери эндотелиальной дисфункции, генерализованной микроангиопатии и тромбофилии приводит к дезадаптации плацентарного кровообращения и, как следствие, к развитию таких акушерских осложнений, как ПЭ, ЗРП, ПОНРП и ПР [9, 10]. Современные исследования продемонстрировали связь концентрации эндотелина-1 с ПЭ, развитием HELLP-синдрома [11–13]. При этом в настоящее время нет публикаций об исследованиях эндотелина-1 у пациенток, перенесших COVID-19.

В нашем исследовании впервые проведен анализ уровня эндотелина-1 у беременных, перенесших SARS-CoV-2. У изучаемого контингента пациенток в зависимости от степени тяжести течения основного заболевания установлено следующее: у беременных, не заболевших SARS-CoV-2, и у пациенток после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой форме уровень эндотелина-1 соответствует референсным значениям ($\leq 1,0$ пмоль/л); у беременных со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19 уровень эндотелина-1 регистрируется в пределах 2,0–4,0 пмоль/л. Приведенные данные отражают повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов в системе «мать – плацента – плод». Плацентарная недостаточность у женщин после перенесенной НКИ COVID-19 обусловлена эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и рост сосудистого сопротивления в маточных артериях.

Современные данные свидетельствуют о том, что ведение пациенток на этапе прегравидарной подготовки с добавлением эндотелиотропных препаратов повышает вероятность наступления беременности и улучшает репродуктивные исходы [21]. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции сосудистого эндотелия у беременных после перенесенного COVID-19. Развитие эндотелиальной дисфункции, на наш взгляд, является патогенетической основой для прогрессирования заболевания. Несмотря на наличие определенного спектра исследований, проводимых у пациенток с COVID-19, определение уровня вазоактивных пептидов не используется рутинно. Тот факт, что значимую роль в развитии тромбогенных осложнений после перенесенной НКИ, вызванной SARS-CoV-2, играет эндотелиопатия, означает, что целесообразно оценивать уровень эндотелина-1 у беременных. Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции в системе «мать – плацента – плод» имеет значение для улучшения прогнозирования и профилактики сосудистых осложнений, причем как плацентарных, ассоциированных с большими акушерскими синдромами (ПР, ЗРП, ПЭ, антенатальной гибели плода), так и внеплацентарных (артериальных и венозных тромбозов).

Заключение

Усовершенствование тактики ведения беременных с НКИ COVID-19 с выделением группы женщин высокого риска по гестационным осложнениям, основанное на ранней их диагностике, интенсивной терапии и своевременном родоразрешении, включающее, помимо стандартной терапии основного заболевания, профилактики ВТЭО НМГ, назначение ацетилсалициловой кислоты в профилактических дозах и коррекцию эндотелиальной дисфункции с добавлением эндотелиотропных препаратов, позволяет снизить частоту плацентарных нарушений в 2,3 раза, тяжелой ПЭ – в 2,9 раза, ПР на сроке 28–37 нед – в 2 раза, оперативного родоразрешения путем операции КС – в 1,6 раза, рождения детей с низкой МТ – в 2,3 раза, госпитализации в ОРИТ – в 2,5 раза.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №10 от 13.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University (protocol №10 dated 13.10.2021). The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Манюшкина Е.М., Бантьева М.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции и ее влияние на динамику показателей общественного здоровья. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(5):4 [Manoshkina EM, Banteva MN. Features of the course of the new coronavirus infection and its impact on the dynamics of public health indicators. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia*. 2023;69(5):4 (in Russian)]. DOI:10.21045/2071-5021-2023-69-5-4
2. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В. Здравоохранение во время и после пандемии COVID-19. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан*. 2020;35(2):77-86 [Timerbulatov VM, Timerbulatov MV. Healthcare during and after the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan*. 2020;35(2):77-86 (in Russian)]. DOI:10.24411/1728-5283-2020-10209
3. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194. DOI:10.3390/v12020194
4. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):815-1. DOI:10.1111/aogs.13900
5. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122. DOI:10.1016/j.jri.2020.103122
6. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *medRxiv. The Preprint Server for Health Sciences*. 2020. DOI:10.1101/2020.03.31.20049304.
7. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-1.14. DOI:10.1016/j.ajog.2020.04.014
8. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. DOI:10.1186/s12967-022-03346-2
9. Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011;25(1):16-28. DOI:10.1096/fj.10-161612
10. Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, et al. Serum levels of ET-1, M30, and angiopoietins-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):351-9. DOI:10.1007/s00404-015-3803-1
11. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:48-54 [Belokrinitskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:48-54 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.2.48-54
12. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-6. DOI:10.1002/rmv.2208
13. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):39. DOI:10.1186/s40001-020-00439-w
14. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:13-21 [Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Bettikhier OA, et al. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:13-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.13-21
15. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with COVID-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100. DOI:10.1056/NEJMc2009226
16. Novoa RH, Quintana W, Llancari P, et al. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101919. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101919
17. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. 2019 [Zdravookhranenie v Rossii. 2019. Statisticheskii sbornik. 2019 (in Russian)].
18. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100107. DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100107
19. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):52-5. DOI:10.1097/AOG.0000000000003950
20. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):127-32. DOI:10.2214/AJR.20.23072
21. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., и др. Принцип таргетной терапии в комплексе прекоцепционной подготовки у пациенток с постковидным синдромом. *Женская клиника*. 2021;4:16-24 [Lapina IA, Dobrokhotova IuE, Taranov VV, et al. Printsip targetnoi terapii v komplekse prekontseptsionnoi podgotovki u patsientok s postkovidnym sindromom. *Zhenskaia klinika*. 2021;4:16-24 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

03.09.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Способ хирургической коррекции генитального пролапса в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки у пациенток репродуктивного возраста

А.Х. Каранашева[✉], Ю.Э. Доброхотова

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

Аннотация

Цель. Улучшить репродуктивное здоровье и качество жизни пациенток с генитальным пролапсом в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки. **Материалы и методы.** В исследование включены 43 пациентки с генитальным пролапсом I–II степени по классификации POP-Q в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки. Всем выполнена операция – пластика шейки матки методом расслоения по Ельцову–Стрелкову в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey.

Результаты. Результаты оперативного лечения оценивались через 1–6 лет. Гиперактивный мочевой пузырь до операции диагностирован у 4 (9,3%) человек, после – у 2 (4,7%); $p < 0,05$. При этом увеличилась максимальная скорость потока и уменьшился объем остаточной мочи ($p > 0,05$). У 41 (95,3%) пациентки в послеоперационном периоде выявлено улучшение во всех отделах влагалища. По результатам обработки вопросника PFDI-20 они удовлетворены проведенным лечением. Рецидив генитального пролапса в виде опущения задней стенки влагалища выявлен у 2 (4,6%) женщин. Беременность наступила у 8 человек: у 3 (7,0%) закончилась своевременными родами путем операции кесарева сечения по сумме относительных показаний; у 2 (4,6%) произведены медикаментозные прерывания беременности; у 1 (2,3%) – хирургический аборт. Остальные 36 (83,7%) предохранялись от беременности весь период наблюдения.

Заключение. Хирургическое лечение в объеме пластики шейки матки методом расслоения и реконструкции II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey при генитальном пролапсе I–II степени по классификации POP-Q в сочетании с рубцовой деформацией и элонгацией шейки матки позволило восстановить топографию органов малого таза и их функции. Данная методика оперативного лечения дает возможность воссоздать анатомию шейки матки нативными тканями без ее ампутации. Она не имеет неблагоприятных акушерских исходов и может применяться у женщин, заинтересованных в репродуктивной функции.

Ключевые слова: генитальный пролапс, рубцовая деформация, элонгация шейки матки, хирургическое лечение, пластика шейки матки методом расслоения, реконструкция II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey, качество жизни

Для цитирования: Каранашева А.Х., Доброхотова Ю.Э. Способ хирургической коррекции генитального пролапса в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. Гинекология. 2024;26(4):358–362. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203042

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Генитальный пролапс в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией шейки матки (ШМ), по данным литературы, встречается в 28–38,9% случаев в структуре гинекологических заболеваний [1] и довольно часто – у пациенток репродуктивного возраста [2]. Согласно интегральной теории П. Петроса существует прямая связь между изменениями статики внутренних органов и нарушением их функций [3]. Изучая различные формы тазового пролапса, сопровождаемые элонгацией и гипертрофией ШМ, исследователи отмечают, что зачастую единственным способом восстановления анатомии ШМ и топографии тазового дна является оперативное лечение.

В клинических рекомендациях, регламентирующих объем хирургического вмешательства при генитальном пролапсе в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией ШМ, нет четких критериев выбора органосохраняющей или органонесущей операции в репродуктивном возрасте. В случае женщин старшей возрастной группы, реализовавших свой репродуктивный потенциал, в арсенале у гинекологов больше методов и объемов оперативного лечения. Так, основными методами хирургической коррекции как в прошлой, так и в современной гинекологии остаются манчестерская

операция и влагалищная экстирпация матки в сочетании с кольпорафией [4, 5]. В настоящее время для укрепления связочного аппарата и уменьшения рисков рецидива заболевания для более надежной фиксации применяют синтетические импланты. Однако высокий риск развития специфических mesh-ассоциированных осложнений ухудшает ситуацию с их применением [6, 7]. Поэтому появление синтетических эндопротезов хоть и дает возможность модифицировать имеющиеся хирургические методики и применить новые, тем не менее не позволяет использовать их в лечении пациенток репродуктивного возраста, особенно когда речь идет о возможной беременности. Таким образом, в последнее время мы стали наблюдать расширение показаний к классическим вагинальным операциям с использованием нативных тканей и их новым модификациям для пациенток любого возраста, не только репродуктивного.

Согласно литературным данным в структуре гинекологических заболеваний патология ШМ встречается в 10–38,5% случаев, что придает еще большую значимость изучаемой проблеме [8]. Рубцовая деформация, недостаточность ШМ могут приводить к бесплодию, невынашиванию беременности и преждевременным родам во II триместре в 0,1–1,0% всех беременностей и, по данным разных авторов,

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

A method of surgical correction of genital prolapse in combination with elongation and cicatricial deformation of the cervix in patients of reproductive age. A retrospective study

Albina Kh. Karanasheva[✉], Yulia E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To improve reproductive health and quality of life of patients with genital prolapse combined with elongation, cicatricial deformation of the cervix.

Materials and methods. The study included 43 patients with genital prolapse of grades I–II according to the POP-Q classification in combination with elongation and cicatricial deformation of the cervix. All of them underwent surgery – plastic surgery of the cervix using the Yeltsov–Strelkov stratification method in combination with reconstruction of levels II and III of pelvic floor support according to DeLancey.

Results. The results of surgical treatment were assessed after 1–6 years. Overactive bladder was diagnosed before surgery in 4 (9.3%) people, after – in 2 (4.7%); $p < 0.05$. In this case, an increase in the maximum flow rate and a decrease in the volume of residual urine were observed ($p > 0.05$). In 41 (95.3%) patients, improvements were found in all parts of the vagina in the postoperative period. They were satisfied with the treatment according to the results of the PFDI-20 questionnaire. Recurrence of genital prolapse in the form of prolapse of the posterior vaginal wall was detected in 2 (4.6%) women. Pregnancy occurred in 8 people: in 3 (7.0%), it ended in timely delivery by cesarean section according to the sum of relative indications; in 2 (4.6%), medical terminations of pregnancy were performed; in 1 (2.3%) – surgical abortion. The remaining 36 (83.7%) protected themselves from pregnancy throughout the observation period.

Conclusion. Surgical treatment in the volume of plastic surgery of the cervix by the method of stratification and reconstruction of II and III levels of pelvic floor support according to DeLancey in case of genital prolapse of I–II degree according to the POP-Q classification in combination with cicatricial deformation and elongation of the cervix made it possible to restore the topography of the pelvic organs and their functions. This method of surgical treatment makes it possible to recreate the anatomy of the cervix with native tissues without its amputation. It has no unfavorable obstetric outcomes and can be used in women interested in reproductive function.

Keywords: genital prolapse, scar deformity, cervical elongation, surgical treatment, cervical plastic surgery using the dissection method, reconstruction of levels II and III of pelvic floor support according to DeLancey, quality of life

For citation: Karanasheva AKh, Dobrokhotova YuE. A method of surgical correction of genital prolapse in combination with elongation and cicatricial deformation of the cervix in patients of reproductive age. A retrospective study. *Gynecology*. 2024;26(4):358–362. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203042

могут стать причиной заболеваемости новорожденных и их смертности [9, 10]. Недостаточность ШМ при беременности имеет четкие критерии [11], а вне ее диагноз можно предположить только ретроспективно. Кроме влияния на репродуктивную функцию, рубцовая деформация ШМ увеличивает риск инфекций до 69,9% и малигнизации – до 9,1% [8].

К недостаткам любых методов хирургического лечения рубцовой деформации и элонгации ШМ относят укорочение цервикального канала, возникновение его грубых структурных изменений с удалением слизистой пробки. В итоге повышается риск кровотечений, восходящей инфекции, сужения (стеноза) цервикального канала, что может повлиять на исход дальнейшей беременности. Перечисленных осложнений лишена органосохраняющая пластика ШМ методом расслоения по Ельцову–Стрелкову, при которой иссекается патологическая рубцовая ткань с сохранением слизистого и мышечного слоя, что позволяет восстановить анатомию всех слоев ШМ и цервикального канала, скорректировать ее объем при гипертрофии и до определенной степени ее длину при элонгации в сочетании с любыми видами и степенями рубцовой деформации [8, 12]. Она способствует ликвидации хронического цервицита без применения адъювантной терапии в 75% наблюдений [13–16] и нормализует микрофлору, противомикробную резистентность репродуктивного тракта.

Большинство авторов едины во мнении, что хирургическому вмешательству на ШМ при генитальном пролапсе должно предшествовать предоперационное обследование для исключения неопластических процессов, воспалительных осложнений, создания условий для лучшей регенерации, а также послеоперационная реабилитация [8, 17–20].

Таким образом, вопросы хирургической коррекции генитального пролапса в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией ШМ в репродуктивном возрасте остаются ак-

туальными, до конца не изученными и нерешенными. В литературе мало новых данных, посвященной этой патологии. Дальнейшее ее углубленное изучение позволит улучшить репродуктивное здоровье и качество жизни женщин.

Цель исследования – улучшить репродуктивное здоровье и качество жизни пациенток с генитальным пролапсом в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией ШМ.

Материалы и методы

С 2017 по 2023 г. в ГБУЗ «ГКБ им Ф.И. Иноземцева» обследованы и пролечены 43 женщины с пролапсом органов малого таза I–II степени по классификации POP-Q в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией ШМ. Всем пациенткам произведена операция – пластика ШМ методом расслоения по Ельцову–Стрелкову по стандартной методике в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey (передняя и задняя субфасциальная кольпорафия, леваторопластика). Контроль хирургического лечения осуществлялся через 1–6 лет.

В исследование включены пациентки с генитальным пролапсом I–II степени по классификации POP-Q в сочетании с элонгацией, рубцовой деформацией ШМ и исключены женщины с другими степенями опущения и выпадения органов малого таза, длиной ШМ > 6 см, иной генитальной и соматической патологией, требующей лечения и не позволяющей провести анестезию.

У всех пациенток осуществляли сбор жалоб, анамнеза, клинические, лабораторные, инструментальные исследования. При осмотре женщин до и после операции определяли степень генитального пролапса по классификации POP-Q и элонгации, рубцовой деформации ШМ. Инструментальные исследования включали кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи – $V_{\text{ост}}$ (на аппарате General

Electric Voluson E10), урофлуометрию для оценки качества мочеиспускания. Пациентки проконсультированы урологом, терапевтом и другими специалистами по показаниям.

Качество жизни женщин, их субъективное отношение к оперативному лечению оценивали по результатам ответов на урогинекологические вопросы PFDI-20 и PISQ-12.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10). Статистическая значимость рассматривалась при $p < 0,05$; 0,01; 0,001.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток составил $36 \pm 4,12$ (от 28 до 43) года. Из анамнеза известно, что 22 (51,2%) женщины до операции имели тяжелые физические нагрузки в быту или профессии.

Экстрагенитальные заболевания представлены патологией органов мочевыделительной системы у 3 (7,0%) пациенток, миопией различной степени – у 6 (14,0%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта – у 7 (16,3%), сердечно-сосудистой системы – у 4 (9,3%) женщин. Восемь (18,6%) пациенток имели в анамнезе варикозную болезнь и геморрой; 7 (16,3%) – плоскостопие; 2 (4,6%) – грыжу передней брюшной стенки (в патогенезе этих заболеваний, как и при пролапсе органов малого таза, основное значение принадлежит несостоятельности соединительной ткани [7, 18, 19]).

У 40 (93,0%) пациенток менархе наступило своевременно в возрасте $13,1 \pm 1,2$ года, у 3 (7,0%) – в возрасте $15,2 \pm 1,1$ года. Нарушений менструальной функции как до, так и после хирургического лечения не выявлено.

В анамнезе у обследуемых женщин имелись 1–2 самопроизвольных родов. Среднее количество родов составило $1,3 \pm 0,57$. У 20 (46,5%) пациенток после родов выявлены травмы промежности; у 21 (48,8%) пациентки произведена эпизио- или перинеотомия; у 11 (25,6%) женщин отмечены роды крупным плодом; у 7 (16,3%) женщин – медикаментозные и хирургические аборты; у 10 (23,2%) – самопроизвольные выкидыши, из них у 6 (14,0%) – во II триместре беременности.

В структуре гинекологической патологии, кроме исследуемой, хронический сальпингоофорит выявлен у 16 (37,2%) человек, бессимптомная миома матки малых размеров – у 6 (14,0%).

При бактериоскопическом исследовании вагинального отделяемого бактериальный вагиноз выявлен у 12 (27,9%) пациенток, кольпиты разной этиологии – у 29 (67,4%). При ДНК-тестировании методом полимеразной цепной реакции обнаружены следующие урогенитальные инфекции: *Ureaplasma urealyticum* – у 12 (27,9%) пациенток, *Gardnerella vaginalis* – у 12 (27,9%), *Mycoplasma genitalis* – у 10 (23,2%), *Mycoplasma hominis* – у 4 (9,3%), *Chlamidia trachomatis* – у 2 (4,6%). Вирусы папилломы человека высокого онкологического риска не обнаружены.

В бактериологических посевах отделяемого цервикального канала чаще всего верифицировались *Candida albicans* – у 17 (39,5%) и *Escherichia coli* – у 8 (18,6%) пациенток.

При выявлении инфекций, передаваемых половым путем, кандидоза, бактериального вагиноза назначалась противовоспалительная, антибактериальная, противогрибковая терапия, осуществлялась коррекция микробиоценоза.

Цитологическое исследование мазков из цервикального канала показало, что у 32 (74,4%) женщин выявлена цитограмма воспаления, у 2 (4,6%) из них обнаружены изменения, соответствовавшие LSIL. После курса противовоспалительной терапии неблагоприятных цитологических заключений не обнаружено.

Всем пациенткам в плане предоперационной подготовки проведена расширенная кольпоскопия. Рубцовая деформация ШМ диагностирована у всех обследованных пациенток, у 34 (79,1%) из них старые послеродовые рубцы доходили до сводов. Эктропион ШМ обнаружен у 7 (16,3%) пациенток. Эрозия выявлена у 2 (4,6%) человек. У 2 (4,6%) обследуемых женщин выявлены изменения, соответствующие аномальной кольпоскопической картине I степени. Цервицит, обнаруженный у 32 (74,4%) пациенток, часто сочетался с другой патологией ШМ.

Десяти (23,2%) женщинам с эктропионом, эрозией и аномальной кольпоскопической картиной I степени произведена прицельная кольпоскопически направленная биопсия ШМ с последующим гистологическим исследованием материала, подтвердившая диагноз.

Длина ШМ у женщин по данным ультразвукового исследования колебалась от 4,5 до 6,0 см ($5,3 \pm 1,4$ см). Дефекты в местах разрывов выявлены у всех пациенток, кисты эндометрикса – у 34 (79,1%) человек.

Хирургическое лечение по описанной выше методике проводилось после предоперационной подготовки в I фазу менструального цикла. Интраоперационных осложнений и конверсий не отмечено. Кровопотеря составила $218,26 \pm 9,48$ мл (150–280 мл). В послеоперационном периоде у 3 (7,0%) пациенток выявлены незначительные гематомы промежности, не требовавшие оперативного вмешательства.

Через 1–6 лет после оперативного лечения жалоб обследованные женщины не предъявляли. При осмотре ШМ у 33 (76,7%) из них она оказалась бледно-розового цвета, конической формы с округлым наружным зевом и у 10 (23,2%) – цилиндрической формы с щелевидным наружным зевом. Цервикальный канал имел выраженную слизистую пробку за счет веретенообразной формы.

При кольпоскопии ШМ после хирургического лечения у всех пациенток покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Граница между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием соответствовала I типу зоны трансформации. Цитологические мазки из экто- и эндоцервикса – в норме.

Результаты оперативного лечения пролапса гениталий оценивали на основании жалоб, объективных данных и анализа ответов женщин на вопросник PFDI-20. До операции пациентки предъявляли одинаковые жалобы (табл. 1).

Жалобы на затрудненное мочеиспускание выявлены у 5 (11,6%) пациенток до операции, после – отсутствовали. Запоры до хирургического лечения отмечены у 7 (16,3%) женщин и у 3 (7,0%) пациенток – после. Гиперактивный мочевого пузыря до операции диагностирован у 4 (9,3%) человек, после операции – у 2 (4,6%); $p < 0,05$. Так как в исследование включены женщины с I и II степенью генитального пролапса, тазовая дисфункция и нарушения иннервации органов малого таза встречались редко.

У 41 (95,3%) пациентки в послеоперационном периоде отмечалось улучшение по всем показателям POP-Q во всех отделах влагалища. В указанные сроки наблюдения (через 1–6 лет) рецидив генитального пролапса в виде опущения задней стенки влагалища выявлен у 2 (4,6%) женщин (POP-Q Ba-3C-8Vp-1); табл. 2.

У 8 (18,6%) пациенток диагностирована I стадия, у 35 (81,4%) – II стадия пролапса по классификации POP-Q. Цистоцеле установлено у 28 (65,1%) из них, ректоцеле – у 25 (58,1%) женщин.

Как видно из табл. 3, после операции у пациенток увеличилась максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), V_{om} уменьшился ($p > 0,05$).

Таблица 1. Симптомы пролапса гениталий до и после операции пластики ШМ методом расслоения в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey

Table 1. Symptoms of genital prolapse before and after hysterotracheloplasty by dissection combined with levels II and III DeLancey reconstruction of pelvic floor support

Симптомы	Число пациентов, абс. (%)	
	до операции	после операции
Ощущение инородного тела в области промежности	43 (100)	–
Обструктивное мочеиспускание	5 (11,6)	–
Гиперактивность мочевого пузыря	4 (9,3)	2 (4,6)*
Запоры	7 (16,3)	3 (7,0)*
Боль и дискомфорт	3 (7,0)	–
Инфекции мочевыводящих путей	2 (4,6)	–
Диспареуния	6 (14,0)	1 (2,3)**

Примечание. Указана достоверность различий для средних значений признаков с использованием параметрического критерия Стьюдента; уровни значимости различий $p < 0,05$, $p < 0,01$ обозначены * и ** соответственно.

Таблица 2. Показатели POP-Q до и после операции пластики ШМ методом расслоения в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey

Table 2. POP-Q parameters before and after the hysterotracheloplasty by dissection combined with levels II and III DeLancey reconstruction of pelvic floor support

POP-Q	До операции	После операции	p
Ba	-0,79±1,12	-2,54±0,56	<0,01
C	-3,76±1,56	-7,98±0,72	<0,001
D	-7,12±0,74	-8,11±0,97	>0,05
Bp	-2,14±0,26	-2,64±0,44	>0,05
TVL	7,64±0,26	8,14±0,22	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: значения представлены в виде средней величины (см) ± стандартное отклонение.

Качество жизни женщин и удовлетворенность проведенным лечением оценивались по результатам обработки вопросника PFDI-20 (табл. 4).

Улучшение качества жизни и удовлетворенность результатами проведенного лечения отметила 41 (95,3%) пациентка, 2 (4,6%) – остались недовольны проведенным лечением. Рецидив опущения задней стенки влагалища отмечен у них через 2 года после операции. Данные женщины имели физические нагрузки в профессии, которые продолжились и после оперативного лечения.

В настоящее время нет рекомендаций по методам оперативного лечения генитального пролапса для женщин, заинтересованных в репродуктивной функции. При поиске в PubMed, Scopus, Cochrane Library и ISI Web of Science мало данных о репродуктивных возможностях пациенток после лечения элонгации, рубцовой деформации ШМ способами, в той или иной степени повторяющими ее ампутиацию, в том числе наиболее распространенной манчестерской операции. При оценке акушерских исходов имеющиеся сведения говорят о высокой частоте выкидышей и преждевременных родов. Большинство авторов не рекомендуют данные операции пациенткам, заинтересованным в репродуктивной функции [21, 22].

В проведенном исследовании после пластики ШМ методом расслоения в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey беременность

Таблица 3. Показатели урофлоуметрии до и после операции пластики ШМ методом расслоения в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey

Table 3. Uroflowmetry parameters before and after the hysterotracheloplasty by dissection combined with levels II and III DeLancey reconstruction of pelvic floor support

Урофлоуметрия	До операции		После операции		p
	$V_{\text{ом}}, \text{мл}$	$Q_{\text{max}}, \text{мл/с}$	$V_{\text{ом}}, \text{мл}$	$Q_{\text{max}}, \text{мл/с}$	
Значения	18,34±21,2	20,46±6,24	7,4±0,67	25,36 ±4,16	>0,05

Таблица 4. Оценка качества жизни до и после операции пластики ШМ методом расслоения в сочетании с реконструкцией II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey

Table 4. Assessment of the quality of life before and after the hysterotracheloplasty by dissection combined with levels II and III DeLancey reconstruction of pelvic floor support

Опросник	Количество баллов		p
	до операции	после операции	
PFDI-20	88,36±54,28	14,68±62,44	<0,001
PISQ-12	23,6±1,4	32,2±0,6	<0,001

наступила у 8 женщин. У 3 (7,0%) из них она закончилась своевременными родами путем операции кесарева сечения по сумме относительных показаний. У 2 (4,6%) произведены медикаментозные прерывания беременности, у 1 (2,3%) – хирургический аборт. Остальные 36 (83,7%) предохранялись от беременности весь период наблюдения.

Заключение

Хирургическое лечение в объеме пластики ШМ методом расслоения и реконструкции II и III уровня поддержки тазового дна по DeLancey при генитальном пролапсе I–II степени по классификации POP-Q в сочетании с рубцовой деформацией и элонгацией ШМ позволило восстановить топографию органов малого таза и их функции. Данная методика оперативного лечения дает возможность воссоздать анатомию ШМ нативными тканями без ее ампутиации. Она не имеет неблагоприятных акушерских исходов и может применяться у женщин, заинтересованных в репродуктивной функции.

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

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

Литература/References

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Петросян Е.И., Дуб Н.В. Тактика ведения пациенток с рубцовой деформацией и элонгацией шейки матки в сочетании с несостоятельностью мышц тазового дна. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):52-7 [Buyanova SN, Schukina NA, Petrosyan EI, Dub NV. Management tactics for patients with cicatricial deformity and elongation of the cervix in combination with pelvic floor weakness. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(4):52-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2020004152
2. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Худолей Е.П. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):4139 [Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Hudoley EP. Method of Surgical Management of Genital Prolapse with Cervical Elongation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):413-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn727
3. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией. Под ред. Д.Д. Шкарупы. М.: МЕД-пресс-информ, 2016 [Petros P. Zhenskoe tazovoe dno. Pod red. DD Shkarupy. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
4. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Эффективность консервативного лечения пролапса гениталий после родов с использованием вагинального тренажера. *РМЖ*. 2017;26:1908-12 [Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu. The effectiveness of conservative treatment of genital prolapse after childbirth with the use of a vaginal training device. *RMJ*. 2017;26:1908-12 (in Russian)].
5. Эйзенх И.А., Короткевич О.С., Мозес В.Г., Власова В.В. Осложнения при хирургической коррекции стрессового недержания мочи у женщин установкой полипропиленовых субуретральных петель различными способами. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(2):277-80 [Eisenakh IA, Korotkevich OS, Mozes VG, Vlasova VV. Complications after different surgical methods of setting polypropylene suburethral meshes in women with stress urinary incontinence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018;14(2):277-80 (in Russian)].
6. Reisenauer C, Oberlechner E, Schoentfish B, et al. Modified LeFort colpocleisis: clinical outcome and patient satisfaction. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1349-53.
7. Maher C. Surgical treatment of uterovaginal prolapse, IV. Committee 15: Pelvic organ prolapse surgery. Incontinence. 6th ed. 2017. P. 1874-86.
8. Бадретдинова Ф.Ф., Глебова Н.Н., Короткова Л.А., и др. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки. Некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;5:23-31 [Badretdinova FF, Glebova NN, Korotkova LA, et al. Obstetric trauma and cicatricial deformity of the cervix. Some controversial issues of the problem (literature review). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016;5:23-31 (in Russian)].
9. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Петросян Е.И., и др. Рубцовая деформация шейки матки. Современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(4):29-36 [Buyanova SN, Shchukina NA, Petrosyan EI, et al. Scarring cervical deformity. A modern view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(4):29-36 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2019190412
10. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., и др. Применение эрбиевого лазера в лечении генитоуринарных расстройств. *Акушерство и гинекология*. 2017;(10):84-91 [Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu, Venediktova MG, et al. YAG laser treatment for genitourinary disorders. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(10):84-91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.10.84-91
11. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России №671_2 от 02.09.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/671_2. Ссылка активна на 10.09.2024 [Istmiko-tservikal'naia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii №671_2 ot 02.09.2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/671_2. Accessed: 10.09.2024 (in Russian)].
12. Сергеева Ю.А., Густоварова Т.А., Кузьминых В.В. Рубцовая деформация шейки матки: факторы риска, отдаленные результаты пластической операции в раннем послеродовом периоде. *Смоленский медицинский альманах*. 2017;4:42-6 [Sergeeva YuA, Gustovarova TA, Kuzminykh VV. Cicatricial deformity of the cervix utery: risk factors, remote results of the plastic surgery in fourth stage of labor. *Smolenskii meditsinskii almanakh*. 2017;4:42-6 (in Russian)].
13. 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. Pod red. VN Serova, GT Sukhikh, VN Prilepskoi, VE Radzinskogo. Moscow: GEOTARMedia, 2016 (in Russian)].
14. Амирханян А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., и др. Хронический цервицит: современные возможности диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2018;4:22-7 [Amirkhanyan AS, Prilepskaya VN, Bairamova GR, et al. Chronic cervicitis: current diagnostic and treatment options. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 4:22-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.4.22-27
15. Насырова С.Ф., Зиганшин А.М., Вдовина Т.Р. О методах диагностики состояния шейки матки у больных с посттравматическими нарушениями. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/pdf/2015/6/473.pdf>. Ссылка активна на 10.09.2024 [Nasyrova SF, Ziganshin AM, Vdovina TR. Diagnostic of the state of cervix in patients with post-traumatic violations. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015;6. Available at: <https://science-education.ru/pdf/2015/6/473.pdf>. Accessed: 10.09.2024 (in Russian)].
16. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecologia. Natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. GM Savelievoy, GT Sukhikh, IB Manukhina, VE Radzinskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
17. Van Ostade X, Dom M, Van Raemdonck G. IPA. Analysis of cervicovaginal fluid from precancerous women points to the presence of biomarkers for the precancerous state of cervical carcinoma. *Proteomes*. 2014;2(3):426-50. DOI:10.3390/proteomes2030426
18. Van Raemdonck GA, Tjalma WA, Coen EP, et al. Identification of protein biomarkers for cervical cancer using human cervicovaginal fluid. *PLoS One*. 2014;9(9):e106488.
19. Coronado PJ, Fasero M. Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. A prospective clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;196:11-6.
20. Tansarli GS, Skolidis T, Legakis NJ, Falagas ME. Abnormal vaginal flora in symptomatic non-pregnant and pregnant women in a Greek hospital: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(2):227-32.
21. Jasonni VM, Matonti G, Alfieri S. The Case of Pregnancies After Manchester-Fothergill Operation. *J Surg*. 2017;166. DOI:10.29011/2575-9760.000166
22. Barba M, Schivardi G, Manodoro S, Frigerio M. Obstetric outcomes after uterus-sparing surgery for uterine prolapse: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:333-8. DOI:10.17116/rosakush2019190412

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.06.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Асимметричное увеличение больших половых губ в детском возрасте. Серия клинических случаев

З.К. Батырова^{✉1}, З.Х. Кумыкова¹, Е.В. Уварова^{1,2}, А.С. Бадлаева¹, А.В. Асатунова¹, П.В. Кулабухова¹, Ф.Ш. Мамедова^{1,3}, В.Д. Чупрынин¹, И.А. Яговкина¹

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

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Асимметрия больших половых губ в детском возрасте (CALME – Childhood asymmetry labium majus enlargement) – редкое, доброкачественное заболевание до-пубертатного возраста, характеризующееся неопуховым односторонним разрастанием мягких тканей вульвы при отсутствии периферической капсулы. Патогенез CALME до конца не ясен. Как правило, единственный метод лечения – хирургический по причине необходимости верификации диагноза и исключения неопластического процесса. Большинство исследователей указывают на доброкачественное происхождение CALME и важность максимально консервативного подхода при наличии определенных критериев диагностики. В статье представлены клинические наблюдения CALME-синдрома у девочек с учетом современного дифференцированного подхода к ведению пациенток с этой патологией.

Ключевые слова: CALME, асимметрия больших половых губ, вульва, допубертатный возраст, девочки

Для цитирования: Батырова З.К., Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., Бадлаева А.С., Асатунова А.В., Кулабухова П.В., Мамедова Ф.Ш., Чупрынин В.Д., Яговкина И.А. Асимметричное увеличение больших половых губ в детском возрасте. Серия клинических случаев. Гинекология. 2024;26(4):363–367.

DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203036

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Asymmetrical labium majus enlargement (CALME) in childhood: A series of clinical cases

Zalina K. Batyrova^{✉1}, Zaira Kh. Kymykova¹, Elena V. Uvarova^{1,2}, Alina S. Badlaeva¹, Aleksandra V. Asaturova¹, Polina V. Kulabukhova¹, Fatima Sh. Mamedova^{1,3}, Vladimir D. Chuprynin¹, Irina A. Yagovkina¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Childhood asymmetry labium majus enlargement (CALME) is a rare, benign disease of pre-pubertal age characterized by non-neoplastic unilateral proliferation of the soft tissues of the vulva without a peripheral capsule. The pathogenesis of CALME is not completely clear. Generally, the only treatment method is surgery because it is necessary to verify the diagnosis and exclude the neoplastic process. Most studies indicate the benign nature of CALME and the importance of a non-surgical approach if specific diagnostic criteria are met. The article presents clinical observations of CALME syndrome in girls, taking into account the modern differentiated approach to the management of patients with this disorder.

Keywords: CALME, labia majora asymmetry, vulva, pre-puberty age, girls

For citation: Batyrova ZK, Kymykova ZKh, Uvarova EV, Badlaeva AS, Asaturova AV, Kulabukhova PV, Mamedova FSh, Chuprynin VD, Yagovkina IA. Asymmetrical labium majus enlargement (CALME) in childhood: A series of clinical cases. Gynecology. 2024;26(4):363–367. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203036

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Батырова Залина Кимовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru

Кумыкова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Бадлаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]**Zalina K. Batyrova** – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Zaira Kh. Kymykova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-7511-1432

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3105-5640

Alina S. Badlaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5223-9767

Одностороннее увеличение большой половой губы в детском возрасте является редким состоянием и требует не только клинического, но и инструментального дообследования в связи с необходимостью тщательной дифференциальной диагностики для исключения врожденных аномалий развития, воспалительных заболеваний и неопластических процессов вульвы.

Увеличение больших половых губ может становиться причиной различных доброкачественных заболеваний и злокачественных новообразований, таких как киста бартолиновой железы, гемангиома, лимфангиома, лейомиома, рабдомиома, нейрофиброма, липома, миофиброматоз, ангиофибробластома и эмбриональная рабдомиосаркома [1]. В детском возрасте перечисленные заболевания встречаются редко. Несмотря на неоднозначность клинического диагноза по причине отсутствия визуальных изменений кожи, болезненности и четких границ «образования» по данным визуальных методов диагностики, хирургическое вмешательство по поводу любого асимметричного увеличения большой половой губы в детском возрасте продолжает оставаться основным методом диагностики и лечения.

В последние годы стали появляться сообщения о клинико-патологическом состоянии, выявляемом у 20% девочек с односторонним «образованием» в области большой половой губы на основании общих признаков комплексного клинического, визуального и гистологического обследования, обозначенном акронимом CALME [2].

Асимметричное увеличение больших половых губ в детском возрасте (CALME – Childhood asymmetry labium majus enlargement) – редкое, доброкачественное заболевание допубертатного возраста, характеризующееся неопуховидным односторонним разрастанием мягких тканей вульвы при отсутствии периферической капсулы (рис. 1).

В 2005 г. S. Vargas и соавт. ввел аббревиатуру CALME у девочек раннего возраста – доброкачественное асимметричное увеличение большой половой губы при отсутствии изменений кожного покрова, на основании ряда клинических наблюдений, в том числе пересмотра гистологических препаратов удаленных «новообразований» больших половых губ у этих пациенток [3]. В последующем предложенный акроним был принят специалистами, и в настоящее время продолжают появляться публикации, описывающие данное состояние.

Следует отметить, что причина развития CALME и тактика ведения пациенток остаются дискуссионными. Патогенез CALME до конца не ясен, однако гипотеза о гормонально обусловленной гиперплазии стромы больших половых губ у девочек раннего возраста широко принята и в настоящее время является основной. Теория гиперплазии

вульвы лучше всего согласуется с данными о периодах увеличения и уменьшения и даже о спонтанном регрессе одностороннего «новообразования» большой половой губы, что соответствует циклическим изменениям, происходящим в женских гормон-чувствительных тканях с учетом возраста [3–7].

Как правило, единственным методом лечения остается хирургическое по причине необходимости верификации диагноза и исключения неопластического процесса. Интересно, что по данным гистологического исследования удаленных тканей большой половой губы, как правило, описывается разрастание фиброзных и жировых тяжей, кровеносных сосудов и нервов вокруг нормальных тканей вульвы [3, 8, 9]. Фибробласты характеризуются отсутствием плеоморфизма или митотической активности на фоне отсутствия четкой капсулы и границ новообразования с наличием неизменной экспрессии эстрогеновых рецепторов [5]. Описаны случаи положительного окрашивания эстрогеновых рецепторов в контрольной, здоровой ткани вульвы [7, 8]. Кроме того, положительное окрашивание на прогестероновые рецепторы также встречается [3, 8, 10]. Иммуногистохимия исследуемых образцов указывает на мезенхимальное ее происхождение с положительным окрашиванием на виментин или CD34 [10]. Аналогичные гистологические изменения с сопутствующей внеклеточной гиалинизацией и расширением лимфатических сосудов происходят при травмах промежности или вульвы [3]. Рецидив CALME отмечается у 50% прооперированных девочек, без признаков местных или отдаленных метастазов [8, 11, 12], в связи с чем вопрос о необходимости ускоренного хирургического лечения представляется сомнительным.

Большинство исследователей указывают на доброкачественное происхождение CALME и важность максимально консервативного подхода при наличии определенных критериев диагностики. В отечественной литературе мы не встретили публикаций, описывающих подобное состояние у девочек, в связи с чем считаем важным представить серию клинических наблюдений с гистологической верификацией диагноза для помощи практикующим врачам и накопления опыта при ведении таких пациенток.

Клиническое наблюдение №1

Больная К., 12 лет. В январе 2022 г. – травма промежности, через 3 мес отметила асимметричное увеличение большой половой губы, в связи с чем обратились к гинекологу по месту жительства.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (май 2022 г.) в области правой поло-

Асатурова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кулабухова Полина Владимировна – канд. мед. наук, врач отд-ния лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Мамедова Фатима Шапиевна – канд. мед. наук, врач отд. ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Яговкина Ирина Александровна – врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Aleksandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-8739-5209

Polina V. Kulabukhova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-0363-3669

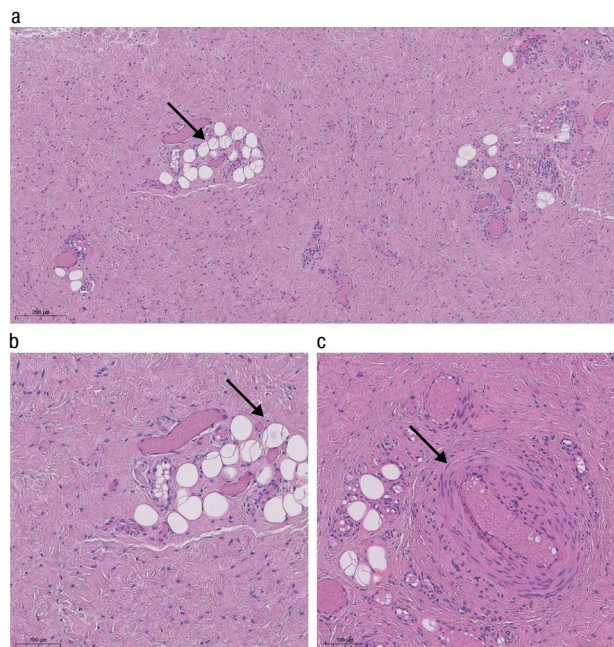
Fatima Sh. Mamedova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1136-7222

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-2997-9019

Irina A. Yagovkina – Medical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0009-0000-5121-9609

Рис. 1. Волокнистая фиброзная ткань, содержащая скопления адипоцитов и мелкие полнокровные сосуды (а, б), часть из которых с утолщенной стенкой (с). Окраска: гематоксилин-эозин.

Fig. 1. Fibrous tissue with clusters of adipocytes and fine full-blooded vessels (a, b), some of which have a thickened wall (c). Staining: hematoxylin-eosin.



вой губы визуализируется участок неправильной овальной формы, неоднородной структуры 26×14 мм, капсулы не имеет, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровоток усилен. Паховый канал справа не расширен. Грыжевых выпячиваний нет. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ): МР-картина отека половой губы справа, без достоверных макроскопических признаков дополнительных образований в нативном исследовании.

Рекомендовано местное противовоспалительное лечение.

Через месяц ребенок осмотрен повторно в связи с неэффективностью терапии. По месту жительства проведено хирургическое удаление образования большой половой губы справа. Удаленное образование расценено как ангиофиброма.

Через 3 мес после хирургического лечения отмечен рецидив асимметричного увеличения большой половой губы справа, в связи с чем обратились на консультацию в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

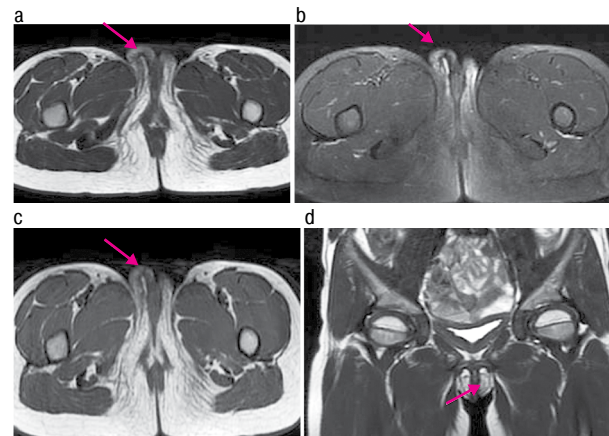
При гинекологическом осмотре отмечалось асимметричное диффузное увеличение большой половой губы справа. Кожа большой половой губы бледно-розового цвета, без признаков воспаления, визуализируется рубец после предыдущего вмешательства. Паховые лимфоузлы не увеличены.

При УЗИ органов малого таза (октябрь 2022 г.) в проекции правой большой половой губы подкожно определяется гипоехогенная зона без четкой капсулы размерами 10×7×7 мм, аваскулярная при ЦДК. Кзади от нее в толще жировой ткани лоцируются неизмененные лимфатические сосуды. Паховый канал справа не расширен. Грыжевых выпячиваний нет.

При МРТ органов малого таза (октябрь 2022 г.): в правой половой губе определяется зона без четких контуров размерами 11×7×17 мм, в которой дифференцируются единич-

Рис. 2. МРТ T2-ВИ в аксиальной плоскости (а), T2-ВИФС в аксиальной плоскости (б), T1-ВИ в аксиальной плоскости (с), T2-ВИ во фронтальной плоскости (д). МР-картина асимметрии половых губ с увеличением правой (указано стрелкой), с признаками наличия в толще зон фиброза.

Fig. 2. MRI T2-VI in the axial view (a), T2-VIFS in the axial view (b), T1-VI in the axial view (c), T2-VI in the frontal view (d). MR pattern of asymmetry of the labia with an enlargement in the right (indicated by the arrow), with signs of fibrosis area within the labia tissues.



ные расширенные сосуды. Зон отека, участков истинного ограничения свободной диффузии не визуализируется. Патологически измененных лимфоузлов на исследованном уровне не визуализируется.

В «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» выполнен пересмотр гистологических препаратов ранее удаленного по месту жительства образования. Выявлен фрагмент ткани, содержащий веретеновидные клетки с гиалинозом, включением жировых клеток в виде мелких скоплений, с наличием сосудов, местами с утолщенными стенками, четких границ образования не прослеживается (см. рис. 1).

Учитывая данные за CALME-синдром и отсутствие признаков прогрессирования процесса, принято решение о динамическом наблюдении. При контрольном осмотре через 3 и 7 мес, включая результаты визуальных методов исследования, размеры и структура образования большой половой губы без динамики. Уровень онкомаркеров (В-ХГЧ, АФП, СА-125) – в пределах нормативных значений.

Клиническое наблюдение №2

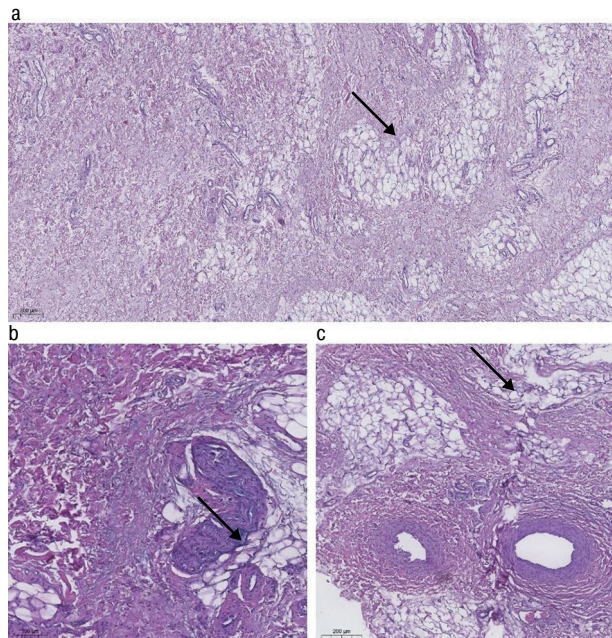
Больная О., 10 лет. В 2022 г. пациентке по месту жительства удалено объемное образование большой половой губы справа. Через год после хирургического лечения отмечено асимметричное увеличение большой половой губы справа, в связи с чем обратилась для консультации в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы соответственно возрасту и полу, отмечается асимметричное диффузное увеличение правой большой половой губы, кожа ее бледно-розового цвета, с линейным рубцом после предыдущего вмешательства, безболезненная при пальпации.

По результатам МРТ органов малого таза (январь 2024 г.): половые губы асимметричны, правая – с участками фиброзных (послеоперационных) изменений, в толще правой половой губы объемные образования, участки ограничения свободной диффузии убедительно не определяются (рис. 2).

Рис. 3. Волокнистая фиброзная ткань с отеком, содержащая скопления адипоцитов (а), нервные стволы (b) и мелкие дилатированные сосуды, часть из которых с утолщенной стенкой (с). Окраска: гематоксилин-эозин.

Fig. 3. Fibrous tissue with edema, clusters of adipocytes (a), nerve trunks (b) and fine dilated vessels, some of which have a thickened wall (c). Staining: hematoxylin-eosin.



С целью выработки клинической тактики в «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» выполнен пересмотр гистологических препаратов ранее удаленного по месту жительства образования (рис. 3): фрагменты волокнистой соединительной ткани с наличием скоплений адипоцитов, а также участками склерозирования, фокусы отека и разволокнения. Отмечаются мелкие, несколько эктазированные лимфатические сосуды, нервные стволы, мелкие кровоизлияния.

Учитывая данные за CALME-синдром и отсутствие признаков прогрессирования процесса, принято решение о динамическом наблюдении. При контрольном осмотре через 4 мес без динамики. Онкомаркеры (В-ХГЧ, АФП, СА-125) в пределах нормативных значений. Продолжено динамическое наблюдение.

Клиническое наблюдение №3

Больная З., 6 лет. В июле 2019 г. отмечено асимметричное увеличение большой половой губы справа. Получена консультация гинеколога по месту жительства: рекомендована местная терапия, проведена, без эффекта. Обратилась для консультации в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

При гинекологическом осмотре: отмечается асимметричное увеличение правой большой половой губы, в толще ее смещаемое безболезненное образование. Кожа бледно-розового цвета, без признаков воспаления (рис. 4).

При проведении УЗИ органов малого таза в толще правой большой половой губы на глубине 3 мм от поверхности кожи определяется многокамерное образование конусовидной формы, с четкими неровными контурами, размерами 41×10×10 мм. При ЦДК в стенках образования определяется кровоток.

Выполнено оперативное лечение в объеме: удаление объемного образования большой половой губы справа.

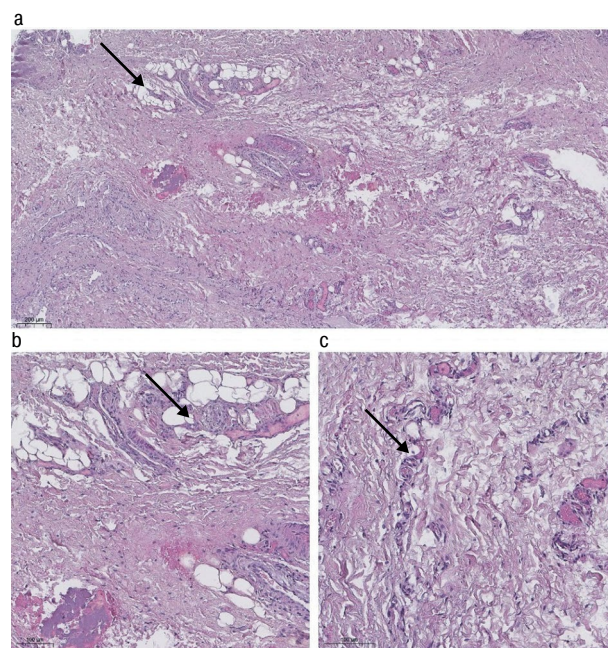
Рис. 4. Внешний вид наружных половых органов пациентки.

Fig. 4. Appearance of the patient's external genitalia.



Рис. 5. Волокнистая фиброзная ткань, содержащая скопления адипоцитов и мелкие полнокровные сосуды (а–с). Окраска: гематоксилин-эозин.

Fig. 5. Fibrous tissue with clusters of adipocytes and fine full-blooded vessels (a–c). Staining: hematoxylin-eosin.



При гистологическом исследовании удаленное образование представлено фиброзной тканью с включением жировой ткани, очаговыми кровоизлияниями и очаговой лимфоидной инфильтрацией, расценено как киста влагалища, однако по результатам ретроспективного пересмотра гистологическая картина соответствует CALME-синдрому (рис. 5).

При контрольном осмотре через год после проведенного хирургического лечения данных за рецидив образования не получено.

Заключение

Таким образом, наличие асимметричного увеличения больших половых губ у девочки требует комплексного обследования, дифференцированного подхода с предпочтительно консервативной тактикой ведения при наличии соответствующих критериев. В связи с изложенным крайне

важным представляется дальнейшее накопление данных и обмен опытом, что позволит выработать единую тактику, способствующую повышению качества жизни таких пациентов.

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. З.К. Батырова – концепция; З.Х. Кумыкова, Е.В. Уварова, А.С. Бадлаева, А.В. Асатунова, П.В. Кулабухова, Ф.Ш. Мамедова, В.Д. Чупрыннин, И.А. Яговкина, З.К. Батырова – сбор и обработка материала; З.К. Батырова – написание текста; З.Х. Кумыкова – редактирование.

Authors' contribution. Z.K. Batyrova – concept; Z.Kh. Kumykova, E.V. Uvarova, A.S. Badlaeva, A.V. Asaturova, P.V. Kulabukhova, F.Sh. Mamedova, V.D. Chuprynin, I.A. Iagovkina, Z.K. Batyrova – data collection and processing; Z.K. Batyrova – writing the article; Z.Kh. Kumykova – editing 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. Авторы получили письменные согласия законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

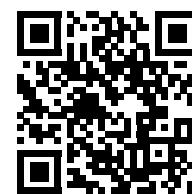
Consent for publication. The authors obtained the written consents of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература/References

1. Goldrat O, Lingier P, Massez A, Noël JC. Prepubertal Vulvar Fibroma: Neoplasm or Physiological Condition? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):e67-70. DOI:10.1016/j.jpags.2016.02.003
2. Батырова З.К., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. CALME, или доброкачественная асимметрия большой половой губы, в детском возрасте. В помощь практикующему врачу. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2024;20(1):52-6 [Batyrova ZK, Uvarova EV, Kumykova ZKh. CALME, or benign asymmetry of the labia majora in childhood. To help a practicing doctor. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2024;20(1):52-6 (in Russian)]. DOI:10.33029/1816-2134-2024-20-1-52-56
3. Vargas SO, Kozakewich HP, Boyd TK, et al. Childhood asymmetric labium majus enlargement: Mimicking a neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1007-16. PMID: 16006794
4. Lowry DL, Guido RS. The vulvar mass in the prepubertal child. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000;13(2):75-8. DOI:10.1016/s1083-3188(00)00007-3
5. Altchek A, Deligdisch L, Norton K, et al. Prepubertal unilateral fibrous hyperplasia of the labium majus: Report of eight cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):103-8. DOI:10.1097/01.AOG.0000266979.42237.cc
6. Salvatori C, Testa I, Prestipino M, et al. Childhood Asymmetry Labium Majus Enlargement (CALME): Description of Two Cases. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1525. DOI:10.3390/ijerph15071525
7. Gu MJ, Kim SY. Childhood asymmetry labium majus enlargement. *Korean J Pathol.* 2011;45:529.
8. Sechi A, Patrizi A, Vara G, et al. Keep CALME (childhood asymmetry labium majus enlargement) and follow up. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(9):1276-81. DOI:10.1111/ddg.14528
9. Iwasa Y, Fletcher CD. Distinctive prepubertal vulval fibroma: A hitherto unrecognized mesenchymal tumor of prepubertal girls: Analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(12):1601-8. DOI:10.1097/00000478-200412000-00008
10. Oh JT, Choi SH, Ahn SG, et al. Vulvar lipomas in children: An analysis of 7 cases. *J Pediatr Surg.* 2009;44(10):1920-3. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2009.02.063
11. Manson CM, Hirsch PJ, Coyne JD. Postoperative spindle cell nodule of the vulva. *Histopathology.* 1995;26(6):571-4. DOI:10.1111/j.1365-2559.1995.tb00277.x
12. Soyer T, Hançerliogullari O, Pelin Cil A, et al. Childhood asymmetric labium majus enlargement: is a conservative approach available? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(2):e9-11.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU