

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

## В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ

---

Варикоцеле как один из факторов мужского бесплодия

Значение хламидийной инфекции в патогенезе развития трубного бесплодия

Подбор гормональной контрацепции в пандемию COVID-19

Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста

На «подиуме» неклассические клинические проявления эндометриоза и стратегии преодоления

Простой хронический лишай вульвы: клинический случай



ЭНДОМЕТРИОЗ-  
АССОЦИИРОВАННАЯ  
ТАЗОВАЯ БОЛЬ

ДИСМЕНОРЕЯ  
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

ВЕРНИ  
ЖИЗНИ  
КРАСКИ

При длительной  
терапии  
эндометриоза:  
уменьшение  
тазовой боли  
и эндометриоидных  
очагов\*\*

\* Инструкция по медицинскому применению препарата  
Зафрилл. Раздел: Способ применения и дозы  
«Длительность приёма препарата — 6 мес.  
Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается  
врачом в зависимости от клинической картины».

\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата  
Зафрилл. Раздел: Фармакологические свойства.

Реклама



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Зафрилл<sup>®</sup>  
2 мг диеногест

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### УРОЛОГИЯ

#### Обзор и клинический случай

Варикоцеле как один из факторов  
мужского бесплодия.

Разбор клинических случаев

А.С. Аль-Шукри, А.В. Максимова

5

### UROLOGY

#### Review and clinical case

Varicocele as one of the male infertility  
factors. Reviewing case reports

Adel S. Al-Shukri,

Albina V. Maksimova

5

### ГИНЕКОЛОГИЯ

#### Клинический случай

Гормональная контрацепция  
в ковидном периоде.

Клинический случай

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова

11

### GYNECOLOGY

#### Clinical case

Hormonal contraception in the covid  
period. Clinical case

T.Yu. Pestrikova, .A. Yurasova

11

#### Оригинальная статья

Значение хламидийной инфекции  
в патогенезе развития трубного  
бесплодия

С.О. Дубровина, О.А. Ардинцева

15

#### Original article

Role of chlamydial infection  
in the pathogenesis of tubal  
factor infertility

S.O. Dubrovina, O.A. Ardintseva

15

#### Оригинальная статья

Гиперпролактинемия у женщин  
репродуктивного возраста: влияние  
на массу тела и гормональный статус

Г.А. Батрак, А.И. Малышкина,

Н.В. Батрак

20

#### Original article

Hyperprolactinemia in women  
of reproductive age: the impact  
on body weight and hormonal status

G.A. Batrak, A.I. Malyshkina,

N.V. Batrak

20

#### Обзор

На «подиуме» неклассические  
клинические проявления эндометриоза  
и стратегии преодоления

М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов

24

#### Review

Non-classical clinical  
presentations of endometriosis

M.R. Orazov, R.E. Orekhov

24

#### Клинический случай

Цервикальная интраэпителиальная  
неоплазия, ассоциированная с вирусом  
папилломы человека (клинический  
разбор)

Т.В. Клинышкова

33

#### Clinical case

Cervical intraepithelial neoplasia  
associated with human papillomavirus  
(clinical analysis)

T.V. Klinyshkova

33

#### Лекция

Функциональные кисты яичников:  
дифференциальная диагностика  
и тактика ведения

Е.И. Боровкова

37

#### Lecture

Functional ovarian cysts: differential  
diagnosis and management

E.I. Borovkova

37

#### Клинический случай

Простой хронический лишай вульвы:  
от постановки диагноза к лечению

И.С. Задорожная, Н.И. Чернова

42

#### Clinical case

Vulvar lichen simplex chronicus: from  
diagnosis to treatment

I.S. Zadorozhnaya, N.I. Chernova

42

### МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

#### Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных  
зарубежных журналах

46

### MED-LIBRARY

#### Abstract

Relevant articles published in the  
specialized foreign journals

46

---

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Аль-Шукри Адель Сальманович** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад.  
И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

**Белый Лев Евгеньевич** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный университет» (Ульяновск, Россия)

**Габидуллина Рушанья Исмагиловна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

**Демидова Татьяна Юльевна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО  
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

**Дубровина Светлана Олеговна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ  
(Ростов-на-Дону, Россия)

**Зефирова Татьяна Петровна** –  
д-р мед. наук, проф., ГБОУ ДПО КГМА  
(Казань, Россия)

**Клинышкова Татьяна Владимировна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ОмГМУ  
(Омск, Россия)

**Колода Юлия Алексеевна** –  
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО  
(Москва, Россия)

**Компаниец Ольга Геннадьевна** –  
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО КубГМУ  
(Краснодар, Россия)

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. акад. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** –  
д-р мед. наук, проф., Медицинский институт  
ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** –  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ  
(Хабаровск, Россия)

## EDITORIAL BOARD

**Adel S. Al-Shukri** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State  
Medical University (St.-Petersburg, Russia)

**Lev E. Belyi** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University  
(Ulyanovsk, Russia)

**Rushanya I. Gabidullina** –  
D. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical University  
(Kazan, Russia)

**Tatiana Yu. Demidova** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research  
Medical University (Moscow, Russia)

**Svetlana O. Dubrovina** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University  
(Rostov-on-Don, Russia)

**Tatiana P. Zefirova** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy  
(Kazan, Russia)

**Tatiana V. Klinyshkova** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University  
(Omsk, Russia)

**Yulia A. Koloda** –  
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy  
of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Olga G. Kompaniets** –  
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical  
University (Krasnodar, Russia)

**Irina V. Kuznetsova** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research  
Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
(Moscow, Russia)

**Mekan R. Orazov** –  
D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University  
of Russia (Moscow, Russia)

**Tatyana Yu. Pestrikova** –  
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University  
(Khabarovsk, Russia)

---

# Варикоцеле как один из факторов мужского бесплодия. Разбор клинических случаев

А.С. Аль-Шукри, А.В. Максимова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
ad33o@mail.ru

## Аннотация

В настоящее время проблема мужского бесплодия как никогда актуальна. Несмотря на множество патологий, которые приводят к нарушению фертильности, варикоцеле занимает лидирующие позиции. Варикоцеле встречается у 15% мужчин и может приводить к нарушению сперматогенеза, изменению параметров эякулята, влиять на способность сперматозоидов к оплодотворению. С давних времен врачи прослеживали связь между варикоцеле и мужским бесплодием и проводили различные манипуляции: прижигание расширенных вен, лигирование сосудов. Современная хирургия позволяет иметь выбор различных методик устранения патологии: антеградная склеротерапия, ретроградная эмболизация яичковой вены, лапароскопическое лигирование яичковой вены и операция Мармара. В данной статье продемонстрированы клинические случаи пациентов с варикоцеле, методы диагностики и тактика ведения больных, основанная на индивидуальном подходе.

**Ключевые слова:** варикоцеле, варикоцелэктомия, спермограмма, бесплодие, сперматогенез.

**Для цитирования:** Аль-Шукри А.С., Максимова А.В. Варикоцеле как один из факторов мужского бесплодия. Разбор клинических случаев. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 5–10. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00009

## Varicocele as one of the male infertility factors. Reviewing case reports

Adel S. Al-Shukri, Albina V. Maksimova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
ad33o@mail.ru

## Abstract

Currently the problem of male fertility relevant as never before. Despite the multitude pathologies which can lead to infertility, varicocele is taking the leading place. Varicocele occurs in around 15% of male population and leads to disorder of spermatogenesis, changes of parameters of ejaculate, affect the ability of spermatozoa for fertilization. From ancient time doctors saw the connection between varicocele and male infertility and were making different manipulations: burn the enlarged veins, ligation of the vessels. Modern surgery allows to have a choice between different methodics: antegrade sclerotherapy, retrograde embolization of vena spermatica, laparoscopic clipping of testicular vein and Marmar technique. This article demonstrates clinical cases of patients with varicocele, methods of diagnostics, treatment tactics which are based on individual approach to each patient.

**Key words:** varicocele, varicocelectomy, spermogram, infertility, spermatogenesis.

**For citation:** Al-Shukri A.S., Maksimova A.V. Varicocele as one of the male infertility factors. Reviewing case reports. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 5–10. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00009

Репродуктивное здоровье семейной пары и рождение здоровых детей являются неотъемлемой частью гармоничных отношений в семье, а также играют важную роль в благополучии государства. Однако за последние десятилетия наблюдается рост врожденных и приобретенных заболеваний у мужчин и женщин, которые приводят к бесплодию. Только в России, по статистическим данным, за период 2000–2018 гг. наблюдался прирост общего количества зарегистрированных мужчин с бесплодием в 2,1 раза, а прирост первичной заболеваемости – в 1,8 раза [1].

На данный момент пара считается бесплодной в случае не наступления в течение 12 мес и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства.

Существует множество патологий, приводящих к нарушению мужской фертильности: инфекции уrogenитального тракта (уретрит, простатит, орхит, эпидидимит), снижающие качество эякулята; аутоиммунные

реакции против сперматозоидов, сопровождающиеся образованием антиспермальных антител; эндокринные патологии и генетические отклонения; врожденные или приобретенные нарушения развития мочеполовой системы; эректильная дисфункция или нарушения эякуляции, а также воздействия повышенной температуры на яички при варикоцеле и крипторхизме. В случаях, когда причина мужского бесплодия не установлена, говорят об идиопатическом бесплодии. Такой диагноз встречается у 30% пациентов [2, 3].

Одним из наиболее распространенных урологических заболеваний среди мужского населения является варикоцеле. Расширение вен лозовидного сплетения семенного канатика встречается у 15% мужчин и является ведущей причиной мужского бесплодия [4, 5].

Первые упоминания о данной патологии можно встретить в книгах Корнелиуса Цельсуса, которые относятся к I в. нашей эры. Древнеримский ученый проследил связь между расширением вен мошонки

Таблица 1. Классификация варикоцеле

Table 1. Varicocele classification

Субклиническая форма	Вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но они видны при УЗИ органов мошонки с доплерографией сосудов
1-я степень	Пальпируется только при пробе Вальсальвы
2-я степень	Пальпируется в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет
3-я степень	Расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно

Таблица 2. Балльная оценка варикоцеле по Chiou

Table 2. Chiou complex scoring system

Баллы	Максимальный диаметр вен, мм	Диаметр гроздевидного сплетения, мм	Изменение скорости потока при пробе Вальсальвы, см/с
0	<2,5	Нет	<2
1	2,5–2,9	<3	2–4,9
2	3,0–3,9	3–5,9	5–9,9
3	>4,0	>6,0	>10

и атрофией яичка [6]. Автор описывал проводимые при варикоцеле вмешательства – прижигание поверхностно расположенных вен, лигирование сосудов при более тяжелых случаях. В последующие столетия внедрялись различные оперативные методики, но все они осуществлялись путем использования мошоночного доступа.

В начале XIX в. основным вмешательством при варикоцеле была перевязка расширенных вен лигатурой у основания мошонки, с выделением семявыносящего протока и артерии. Уже в этот период времени врачи ассоциировали мужское бесплодие с варикоцеле, однако основным показанием к оперативному вмешательству являлась боль в мошонке [7].

Конец XIX – начало XX в. характеризуются стремительным развитием хирургии. В 1900 г. впервые описано использование пахового доступа для лигирования яичковой вены [8]. А в 1918 г. аргентинским хирургом Оскаром Иванисевичем была разработана классическая операция, заключающаяся в проведении разреза в левой подвздошной области и перевязке расширенных сосудов в забрюшинном пространстве. Такая методика на долгие годы стала стандартом при лечении данного заболевания.

Варикоцеле может быть врожденным (первичное варикоцеле) или приобретенным (вторичное варикоцеле). В первом случае расширение вен гроздевидного сплетения обусловлено несостоятельностью венозных клапанов, развивающейся на фоне отсутствия в венозной стенке коллагена 3 и/или 4 типа. При вторичном варикоцеле формирование клапанной недостаточности происходит вследствие венозной гипертензии в системе нижней полой и почечных вен (опухоли почки, аортомезентериальный пинцет и др.).

По локализации варикоцеле может быть левосторонним, правосторонним и крайне редко встречается двустороннее развитие. В 80–90% случаев у мужчин диагностируется левостороннее варикоцеле, что обусловлено анатомическими особенностями: левая яичковая

вена впадает в почечную вену, а правая, как правило, в нижнюю полую вену.

В клинической практике используется следующая классификация варикоцеле, представленная в табл. 1.

Многочисленные литературные обзоры свидетельствуют об отрицательном влиянии варикоцеле на сперматогенез, параметры эякулята, способность сперматозоидов к оплодотворению. Сперматогенез является процессом чувствительным к температуре и успешней всего происходит при температуре 34–35° С. У пациентов с варикоцеле происходит регургитация крови из брюшной аорты, что приводит к повышению температуры на 2–3 °С [9]. Помимо этого, нарушение кровоснабжения яичка, приводит к атрофии его тканей. Так, в исследовании на животных и создании искусственного варикоцеле у крыс было установлено, что угнетение сперматогенеза наблюдается даже при кратковременной ишемии семенников: в извитых семенных канальцах происходят структурные изменения сперматогенного эпителия, снижается активность ферментов, трансформирующих андрогены. Микроциркуляторные нарушения при варикоцеле приводят к повышенному содержанию активных форм кислорода (АФК) в семенниках и оксидативному стрессу, который является ведущим механизмом при развитии патоспермии [10]. Именно поэтому необходима ранняя диагностика заболевания и рациональная тактика ведения пациента с варикоцеле.

Сегодня основным методом диагностики варикоцеле является ультразвуковое исследование (УЗИ): оценивается диаметр вен лозовидного сплетения, скорость кровотока при доплеровском анализе, а также проводится проба Вальсальвы. Помимо этого, УЗИ позволяет измерять объем яичек, что имеет большое значение для оценки динамики у пациентов в послеоперационном периоде, а также при консервативной терапии. Несмотря на популярность ультразвуковой визуализации, универсальной классификации стадий варикоцеле на основе УЗИ нет [11, 12]. Ультрасонографическая балль-

Таблица 3. Результаты спермограммы (мужчина 25 лет)  
Table 3. Spermogram results (male 25 years old)

Показатели	Результат	Норма (ВОЗ, 2010 г.)
Воздержание, дни	5	2–5
<b>Анализ семенной жидкости</b>		
Объем, мл	3,2	1,5 и более
Цвет	Серо-белый	Серо-белый
Разжижение, мин	20	До 60
Вязкость, см	0,4	До 2
pH	7,4	7,2 и более
Слизь	Отсутствует	Отсутствует
Лейкоциты	Отсутствуют	До 3–5 в поле зрения
Эритроциты	Отсутствуют	Отсутствуют
Эпителиальные клетки	Единичные	Единичные в поле зрения
Лецитиновые зерна (липоидные тельца)	Умеренно	Много
Кристаллы Беттхера	Не обнаружено	0 – единичные
<b>Анализ сперматозоидов</b>		
Концентрация, млн/мл	38	15 и более
Жизнеспособность, % живых	78	58 и более
<b>Подвижность сперматозоидов</b>		
A, быстрое прогрессивное движение, %	8	32 и более (A+B) категории
B, медленное прогрессивное движение, %	19	
C, непрогрессивное движение, %	10	
D – неподвижные, %	63	
Общая подвижность, %	37	40 и более
Морфологически нормальные (по Крюгеру), %	–	4 и более
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует	Отсутствует
Агрегация сперматозоидов	Отсутствует	Отсутствует
Клетки сперматогенеза, %	2	До 4

ная оценка варикоцеле по Chiou является одной из наиболее часто встречающихся в литературе на данный момент (табл. 2) [13].

На сегодняшний день в арсенале хирурга-уролога множество современных методик хирургического лечения варикоцеле: антеградная склеротерапия, ретроградная эмболизация яичковой вены, лапароскопическое лигирование яичковой вены и операция Мармара, которая чаще всего становится выбором специалистов ввиду своей высокой эффективности, минимальной инвазивности [14]. Важно отметить, что операция проводится под местной анестезией, исключая риски для пациента, связанные с общим наркозом.

Консервативная терапия при варикоцеле не может устранить саму патологию. Однако в послеоперационном периоде пациентам назначаются антиоксидантные комплексы, витамины, препараты на основе растений как с профилактической целью, так и для улучшения параметров эякулята.

### Клинический случай 1

*Визит 1.* В клиничко-диагностический центр ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на прием к урологу обратился мужчина 25 лет с жалобами на тянущие боли в мошонке, появляющиеся после физической нагрузки на протяжении 6 мес.

Из анамнеза известно: отсутствие наступления беременности у партнерши в течение 11 мес при регулярных половых актах без использования противозачаточных средств. По поводу предполагаемого бесплодия обследования не проходили.

При осмотре: цвет кожи мошонки без особенностей, размер и форма – соответствуют норме.

Пальпация органов мошонки: размеры яичек и придатков соответствуют норме, яички нормальной консистенции, пальпация безболезненна. В покое визуально определяются расширенные вены семенного канатика слева, что косвенно указывает на наличие варикоцеле. Объем вен при пальпации лежа значительно уменьшается, по сравнению с исследованием в положении стоя.

Для оценки состояния предстательной железы пациенту было проведено пальцевое ректальное исследование: железа не увеличена, безболезненная, эластической консистенции, междолевая борозда сглажена. Таким образом, данных, свидетельствующих о воспалительном процессе в простате, нет.

Данные физикального осмотра позволяют поставить предварительный диагноз – варикоцеле слева 2-й степени.

Пациенту было рекомендовано проведение ультразвуковой доплерографии органов мошонки.

*Визит 2.* Данные инструментальной диагностики – УЗИ органов мошонки. Заключение: расширение вен

лоцируется до среднего сегмента левого яичка, вена расширена до 0,32–0,33 см, УЗ-картинка варикоцеле слева 2-й степени. Рекомендации: консультация уролога, УЗ-контроль в динамике.

Данные лабораторной диагностики – результаты спермограммы представлены в табл. 3. Заключение: астеногерматозоспермия.

Ввиду того, что пациент предъявляет активные жалобы на боли в мошонке при физической активности, а также имеются изменения в спермограмме, было принято решение об оперативном лечении. Мужчина получил список необходимых лабораторных исследований для госпитализации и направление на оперативное лечение.

Через 14 дней после первичного приема пациенту была проведена микрохирургическая варикоцелэктомия (операция Мармара).

Рекомендации: визит к урологу через 3 мес после оперативного лечения, УЗИ органов мошонки для контроля состояния вен в динамике, исследование эякулята (спермограмма).

## Клинический случай 2

В клинично-диагностический центр ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на прием к урологу обратился молодой человек 20 лет по поводу рецидива варикоцеле.

Жалобы: активных жалоб не предъявляет, отмечает расширение вен на левой половине мошонки слева при самостоятельной пальпации и визуально.

Из анамнеза известно: год назад была проведена микрохирургическая варикоцелэктомия (операция Мармара) по поводу варикоцеле 3-й степени.

При осмотре: цвет кожи мошонки без особенностей, размер и форма – соответствуют норме. Визуально определяется расширение вен гроздевидного сплетения.

Пальпация: размеры яичек и придатков соответствуют норме, яички нормальной консистенции, пальпация безболезненна. В покое и при проведении пробы Вальсальвы определяется варикозное расширение вен гроздевидного сплетения. Предположительный диагноз – варикоцеле 3-й степени.

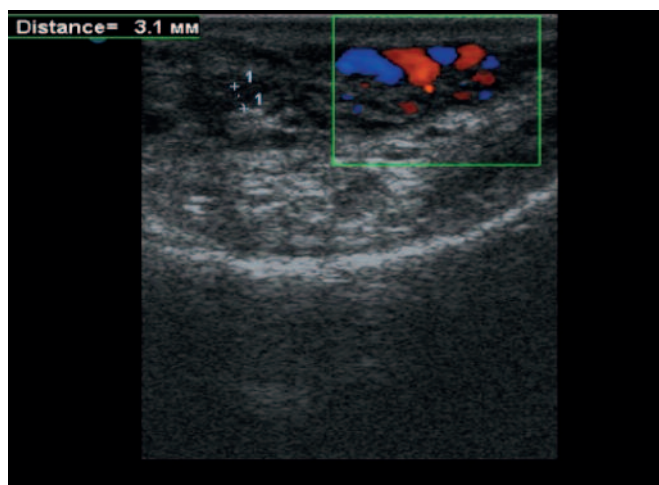
Данные лабораторной диагностики: на руках у пациента общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи – показатели в пределах референсных значений. Спермограмма без видимых изменений, по сравнению с предоперационной (заключение спермограммы: олигоастеногерматозоспермия).

Данные инструментальной диагностики. УЗИ органов мошонки. Правое яичко: 5,0×2,3×2,6 см, объем – 15,2 см<sup>3</sup>. Контуры ровные, структура однородная. Придаток яичка не увеличен, структура неоднородная. Жидкость в проекции мошонки справа в пределах физиологической нормы. Вены семенного канатика справа не расширены. Проба Вальсальвы справа отрицательная.

Левое яичко: 5,1×2,3×2,6 см, объем 15,5 см<sup>3</sup>. Контуры ровные, структура однородная. Придаток яичка не уве-

Рис. 1. УЗ-картина: варикоцеле слева 3-й степени (мужчина 20 лет).

Fig. 1. Sonographic findings: left-sided grade 3 varicocele (20-year-old man)



личен, структура неоднородная. Жидкость в проекции мошонки слева в пределах физиологической нормы. Вены семенного канатика слева расширены до 0,43–0,44 см. Проба Вальсальвы слева положительна, длительность – 5 с.

Заключение: расширение вен лоцируется до нижнего полюса яичка. УЗ-картина: варикоцеле слева 3-й степени (рис. 1).

Диагноз: варикоцеле 3-й степени.

Ввиду того, что у пациента сохраняется расширение сосудов после оперативного лечения, нельзя исключить наличие опухоли почки, аортомезентериального пинцета или других патологий, приводящих к формированию клапанной недостаточности и варикоцеле. Поэтому пациенту было проведено УЗИ почек и брюшной полости.

Правая почка лоцируется. Размеры почки 119×55, толщина паренхимы почки – 15 мм. Почка расположена типично, в поясничной области. Ориентирована правильно. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Структура паренхимы почки не изменена. Конкременты, объемные образования не выявлены.

Левая почка лоцируется. Размеры почки 117×50 мм, паренхима – 17 мм. Почка расположена типично, в поясничной области. Ориентирована правильно. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Структура паренхимы почки не изменена. Конкременты, объемные образования не выявлены.

Объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

На основании результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также исходя из анамнеза заболевания, было принято решение о госпитализации пациента для повторного оперативного вмешательства в связи с рецидивом заболевания. Ввиду перенесенной 1 год назад операции по поводу варикоцеле методикой Мармара во избежание технических интраоперационных сложностей, связанных с рубцовым процессом в



месте проведения предыдущей операции, был выбран метод лапароскопического лигирования *vena spermatica sinistra*. Оперативное вмешательство и послеоперационный период проходили без осложнений. Пациент выписан домой на 2-е сутки.

Рекомендовано: консультация уролога через 3 мес, проведение УЗИ органов мошонки, спермограмма в динамике.

### Клинический случай 3

*Визит 1.* В клиничко-диагностический центр ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на прием к урологу обратился мужчина 28 лет. Активных жалоб не предъявляет. На руках у пациента данные УЗИ и доплерографии органов мошонки.

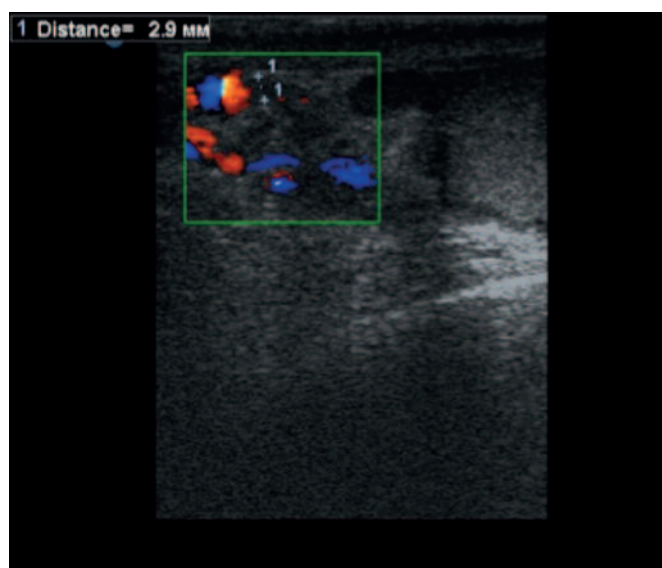
При осмотре: цвет кожи мошонки без особенностей, размер и форма – соответствуют норме.

Пальпация органов мошонки: размеры яичек и придатков соответствуют норме, яички нормальной консистенции, пальпация безболезненна. В покое вены семенного канатика визуально и пальпаторно не расширены. Проба Вальсальвы отрицательна.

*УЗИ органов мошонки.* Правое яичко: 4,8×2,2×2,7 см, объем 14,9 см<sup>3</sup>. Контуры ровные, структура однородная. Придаток яичка не увеличен, структура неоднородная. Жидкость в проекции мошонки справа в пределах фи-

Рис. 2. УЗ-картина: варикоцеле слева 1-й степени (мужчина 20 лет).

Fig. 2. Sonographic findings: left-sided grade 1 varicocele (20-year-old man)



зиологической нормы. Вены семенного канатика справа не расширены. Проба Вальсальвы справа отрицательная.

Таблица 4. Результаты спермограммы (мужчина 28 лет)

Table 4. Spermogram results (male 28 years old)

Показатели	Результат	Норма (ВОЗ, 2010 г.)
Воздержание, дни	2	2–5
<b>Анализ семенной жидкости</b>		
Объем, мл	3,5 мл	1,5 мл и более
Цвет	Серо-белый	Серо-белый
Разжижение, мин	28	До 60
Вязкость, см	0,6	До 2
pH	7,6	7,2 и более
Слизь	Отсутствует	Отсутствуют
Лейкоциты	Отсутствуют	До 3–5 в поле зрения
Эритроциты	Отсутствуют	Отсутствуют
Эпителиальные клетки	Единичные	Единичные в поле зрения
Лецитиновые зерна (липоидные тельца)	Много	Много
Кристаллы Беттхера	Не обнаружено	0 – единичные
<b>Анализ сперматозоидов</b>		
Концентрация, млн/мл	48	15 и более
Жизнеспособность, % живых	87	58 и более
<b>Подвижность сперматозоидов</b>		
A, быстрое прогрессивное движение, %	10	32 и более (A+B) категории
B, медленное прогрессивное движение, %	30	
C, непрогрессивное движение, %	10	
D, неподвижные, %	50	
Общая подвижность, %	50	40 и более
Морфологически нормальные (по Крюгеру), %	6	4 и более
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует	Отсутствует
Агрегация сперматозоидов	Отсутствует	Отсутствует
Клетки сперматогенеза, %	3	До 4

Левое яичко: 5,0×2,0×2,5 см, объем 13,0 см<sup>3</sup>. Контуры ровные, структура однородная. Придаток яичка не увеличен, структура неоднородная. Жидкость в проекции мошонки слева в пределах физиологической нормы. Вены семенного кантика слева расширены до 0,28–0,29 см. Проба Вальсальвы слева положительна, длительность – 3 с.

Заключение: расширение вен лоцируется до верхнего полюса яичка. УЗ-картина: варикоцеле слева 1-й степени (рис. 2).

Рекомендации: исследование эякулята (спермограмма), повторная консультация уролога.

**Визит 2.** Через 10 дней пациент обратился за повторной консультацией. Результаты спермограммы представлены в табл. 4.

Учитывая показатели спермограммы, находящиеся в пределах нормы, показаний для проведения оперативного лечения в настоящее время нет. Было принято решение о динамическом наблюдении пациента. Повторная консультация уролога через 6 мес, включающая в себя осмотр, сбор анамнеза, УЗИ органов мошонки, спермограмму. Рекомендован прием антиоксидантных комплексов – 1 мес.

Несмотря на выработанные алгоритмы лечения варикоцеле, данные клинические случаи демонстрируют необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, а также целесообразность динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Лебедев Г.С., Голубев А.Н., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019; 4. [Lebedev G.S., Golubev A.N., Shaderkin I.A. et al. Muzhskoe besplodie v Rossiiskoi Federatsii: statisticheskie dannye za 2000–2018 gody. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia urologiia*. 2019; 4 (in Russian).]
2. Ylenia D, Calogero AE, Cannarella R et al. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20 (1): 55–67. DOI: 10.1080/14656566.2018.1543405
3. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research* 2019 May 16; 8: F1000 Faculty Rev-670. DOI: 10.12688/f1000research.17076.1
4. Tanrikut C, Goldstein M. Varicocele repair for treatment of androgen deficiency. *Curr Opin Urol* 2010; 20 (6): 500–2. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32833f1b5e
5. Замятнин С.А., Гончар И.С., Шмидт А.А. Варикоцеле и его влияние на фертильность. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (2): 105–11. DOI: 10.17816/uroved34863 [Zamiatnin S.A., Gonchar I.S., Shmidt A.A. Varikotseli i ego vliianie na fertil'nost'. *Urologicheskie ведомosti*. 2021; 11 (2): 105–11. DOI: 10.17816/uroved34863 (in Russian).]
6. Hotchkiss RS. Infertility in the male. In: Campbell M.F., Harrison J.H. (eds.) *Urology*. Sanders, Philadelphia, USA. 1970; p. 674.
7. Antonio Merte. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA. *Int Braz J Urol* 2018; 44 (3) 563–76. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0386
8. Narath A, Zur Radical operation der Varikocoele. *Wien Klin Wochenschrift* 1900; 13; 73–9.
9. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology* 2018; 6 (5): 654–61. DOI: 10.1111/andr.12511
10. Осадчук Л.В., Попова А.В., Ворошилова Н.А. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; 2. [Osadchuk L.V., Popova A.V., Voroshilova N.A. Vliianie prostatita i varikotseli na reproduktivnye pokazateli molodykh muzhchin. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia urologiia*. 2014; 2 (in Russian).]
11. Lorenc T, Krupniewski L, Palczewski P, Gołębowski M. The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *J Ultrason* 2016; 16: 359–70. DOI: 10.15557/JoU.2016.0036
12. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Мит'кова. М.: Издательский дом Видар-М, 2003.* [Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshchaia ul'trazvukovaia diagnostika. Ed. V.V. Mit'kova. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar-M, 2003 (in Russian).]
13. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol* 2020; 30 (1): 11–25. DOI: 10.1007/s00330-019-06280-y
14. EAU Guidelines, 2021.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Аль-Шукри Адель Сальманович** – д-р мед. наук, проф., рук. урологического отделения №1 (общей и неотложной урологии) НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ad330@mail.ru; Scopus Author ID: 28367540300; ORCID: 0000-0001-6543-8589

**Adel S. Al-Shukri** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Urology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ad330@mail.ru; Scopus Author ID: 28367540300; ORCID: 0000-0001-6543-8589

**Максимова Альбина Вадимовна** – студент, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: maksimova\_av77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5627-2596

**Albina V. Maksimova** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: maksimova\_av77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5627-2596

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.08.2021

# Гормональная контрацепция в ковидном периоде. Клинический случай

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия  
 typ50@rambler.ru

## Аннотация

**Актуальность.** В настоящее время активно изучается вопрос влияния коронавируса на репродуктивную систему человека в связи с продолжающейся пандемией COVID-19. На сегодня уже достоверно известно, что вирус SARS-CoV-2, вызывающий инфекционное заболевание, проникает практически во все ткани организма.

**Цель.** Повысить информированность гинекологов и других специалистов о медико-социальной значимости сохранения репродуктивного здоровья в период пандемии коронавирусной инфекции на основе анализа литературных источников и разбора клинического случая.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) за последние 2 года. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы. Представлен разбор клинического случая течения коронавирусной инфекции у пациентки, принимающей комбинированный дроспиренонсодержащий гормональный контрацептив.

**Результаты.** В обзоре представлены данные о факторах риска, связанных с коронавирусной инфекцией и приемом комбинированной гормональной контрацепции у женщин. Отмечено профилактическое действие прогестагена – дроспиренона при COVID-19.

**Выводы.** Подчеркнута значимость осведомленности врачей-гинекологов амбулаторного звена о целесообразности использования комбинированной дроспиренонсодержащей гормональной контрацепции у женщин в период заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, коронавирусная инфекция, комбинированная гормональная контрацепция, дроспиренон.

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Гормональная контрацепция в ковидном периоде. Клинический случай. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 11–14. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00010

## Hormonal contraception in the covid period. Clinical case

Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia  
 typ50@rambler.ru

## Abstract

**Relevance.** Currently, the issue of the impact of coronavirus on the human reproductive system is being actively studied in connection with the ongoing COVID-19 pandemic. According to scientific research, today it is already reliably known that the SARS-CoV-2 virus, which causes an infectious disease, penetrates into almost all tissues of the body.

**Aim.** To raise awareness of gynecologists and other specialists about the medico-social importance of maintaining reproductive health during a coronavirus infection pandemic, based on an analysis of literature sources and analysis of a clinical case.

**Materials and methods.** To write this review, a search was carried out for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 2 years. The review includes articles from the peer-reviewed literature. An analysis of a clinical case of the course of coronavirus infection in a patient taking a combined drospirenone-containing hormonal contraceptive is presented.

**Results.** The review presents data on the risk factors associated with coronavirus infection and the use of combined hormonal contraception in women. The preventive effect of the progestogen, drospirenone, was noted for COVID-19.

**Conclusions.** The importance of awareness of outpatient gynecologists on the advisability of using combined drospirenone-containing hormonal contraception in women during the period of COVID-19 coronavirus infection was emphasized.

**Key words:** reproductive health, coronavirus infection, combined hormonal contraception, drospirenone.

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Hormonal contraception in the covid period. Clinical case. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 11–14. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00010

В настоящее время активно изучается вопрос влияния коронавируса на репродуктивную систему человека в связи с продолжающейся пандемией COVID-19. На сегодня уже достоверно известно, что вирус SARS-CoV-2, вызывающий инфекционное заболевание, проникает практически во все ткани организма.

### Влияние коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, на репродуктивное здоровье женщины

Чувствительной к возбудителю оказалась и половая сфера: женская матка и гонады у обоих полов. Яич-

ники и матка имеют рецепторы, воспринимающие патологических агентов. Гипотетически SARS-CoV-2 может проникать в ткани яичников, ооциты, эндометрий через данные рецепторы и вызывать их поражение. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может оказывать негативное влияние на сперматогенез и оогенез как непосредственно, так и опосредованно через гипертермию и оксидативный стресс. Показано, что данное влияние, как правило, временное [1–3].

К сожалению, мы до сих пор не знаем точно, каковы отдаленные последствия COVID-19.

В четвертой версии методических рекомендаций «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России введена глава «Планирование беременности в условиях COVID-19» [1]. Сохранение репродуктивного потенциала и реализация репродуктивной функции остается важной медицинской и социально-значимой проблемой.

В соответствии с рекомендациями «COVID-19: контрацепция и планирование семьи» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4], женщины и их партнеры могут выбрать любой современный метод контрацепции, приемлемый и безопасный. Перед началом использования комбинированной гормональной контрацепции (КГК) обязательными являются консультирование по выбору метода контрацепции, оценка факторов риска, измерение артериального давления и скрининг на рак молочной железы.

Известно, что COVID-19 ассоциирован с высоким риском тромбозомболических осложнений (ТЭО). Опубликованы данные о возможности возникновения тромбозомболии легочной артерии у пациентов с COVID-19 [5], а также о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при тяжелом течении инфекции [6]. Также появляется все больше данных о возникновении отсроченных ТЭО у пациентов после COVID-19 в период реконвалесценции.

Женщинам, не имеющим COVID-19, но использующим КГК, следует заново оценить факторы риска, и при их отсутствии используемый метод контрацепции может быть продолжен. Согласно имеющимся в настоящее время данным, большинство женщин детородного возраста с COVID-19 имеют бессимптомное или легкое течение заболевания, и им следует продолжать принимать КГК. При наличии факторов риска, можно использовать прогестинсодержащие контрацептивы или КГК вместе с низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозах [1, 4, 7].

У женщин, принимавших КГК, был более низкий риск заболеть COVID-19 (13%,  $p=0,001$ ) и соответственно меньшая частота симптомов, таких как кашель, бред, anosmia, отсутствие аппетита, сильная усталость и боль [13].

### **Дроспиренон – прогестаген с потенциально профилактическим действием при COVID-19**

Согласно современным данным, спиронолактон может препятствовать проникновению коронавируса в клетку за счет блокады рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 и/или трансмембранной сериновой протеазы. При повышении уровня тестостерона (андрогена) повышается шанс заболеть тяжелой формой инфекции, так как вирус быстрее проникает в клетки. Спиронолактон снижает уровень тестостерона, препятствуя распространению вируса в организме. Спиронолактон повышает уровень калия, а гипокалиемия – один из пусковых механизмов цитокинового

шторма. Спиронолактон является антагонистом альдостерона, подавляет сосудистый и миокардиальный фиброз, нарушающий работу легких и сердца, препятствует проникновению вируса в клетку и распространению вируса в организме, обеспечивает профилактику тяжелого течения COVID-19, способствует более быстрой и полной реабилитации после болезни [14].

### **Клинический разбор использования гормональной контрацепции у пациентки с COVID-19**

**Пациентка К.**, 23 лет, в течение 5 дней ощущала головную боль, головокружение, заложенность носа, «першение» в горле, боли в суставах и мышцах, тошноту, озноб, повышение температуры тела до  $37,5^{\circ}$  C. Данное состояние расценила как течение обычного респираторного заболевания, тем не менее обратилась за медицинской помощью. Сдала тест на наличие COVID-19 (PHK SARS-CoV-2, методом амплификации нуклеиновых кислот), который оказался положительным. Был верифицирован диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), легкая степень. Назначенная терапия включала азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов.

На прием к гинекологу женской консультации обратилась в связи с необходимостью прохождения диспансеризации через 20 дней после респираторного заболевания (тест на COVID-19 – отрицательный). На момент осмотра жалоб не предъявляла.

Месячные с 12 лет, установились сразу, регулярные, продолжительностью 8–9 дней, обильные, через 26 дней. Беременностей не было. Половая жизнь с 21 года, половой партнер один, использует КГК (препарат Димиа) в течение 1,5 года, на момент заболевания коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 (подтвержденной), прием КГК не отменяла. В состав Димиа входит этинилэстрадиол – 20 мкг, дроспиренон – 3 мг.

Семейный анамнез по тромбозомболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощен. Наличие каких-либо аллергических реакций отрицает.

Объективно. Рост 165 см, масса тела – 68 кг, индекс массы тела –  $25,0$  кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, кожа лица жирная, имеются единичные акне. Артериальное давление d-s – 120/80–115/75 мм рт. ст.; пульс – 72 удара в 1 минуту. Молочные железы симметричные, округлой формы, мягко-эластической консистенции при пальпации, безболезненные, выделений из сосков нет. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, узловые образования не определяются. Признаков расширения подкожных вен нижних конечностей не выявлено. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, слизистая влагалища бледно-розовая, выделения слизистые, шейка матки субконической

формы, чистая. Пальпация матки и придатков безболезненная, объемных образований не выявлено.

После консультации гинеколога пациентка прошла обследование, в том числе было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, по результатам которого патологии молочных желез выявлено не было.

УЗИ малого таза без особенностей: матка размерами 46×33×37 мм, миометрий однородный, толщина эндометрия – 5 мм (8-й день менструального цикла), объем яичников в пределах нормы (менее 9 мл), структура обычная, с фолликулами в нормальном количестве.

По данным проведенного лабораторного обследования: были получены следующие данные:

- микроскопия влагалищного мазка – вариант нормы;
- pH влагалищного содержимого – 4,5;
- по данным общего анализа крови, уровень гемоглобина – 130 г/л;
- уровень ферритина равен 30 мкг/л.

Данные отдельных параметров гемостаза свидетельствовали об отсутствии нарушений в системе гемостаза:

- международное нормализованное отношение – 1,0;
- протромбиновое время – 12,7 с;
- фибриноген – 3,5 г/л;
- активированное частичное тромбопластиновое время – 21,9 с;
- растворимые фибрин-мономерные комплексы – 9,5 мг/100 мл;
- тромбоциты –  $253 \times 10^9$ /л;
- антитромбин III – 105%.

После проведенного клинико-лабораторного обследования и УЗИ пациентке К. было предложено продолжить прием КГК. Срок наблюдения за пациенткой составил 9 мес, за это время каких-либо осложнений и серьезных изменений параметров гемостаза не зафиксировано.

## Обсуждение

У женщин репродуктивного возраста смертность от COVID-19 на 72% меньше по сравнению с таковой у мужчин. Возможное объяснение того, что у женщин заболевание протекает легче, – это вклад эстрогенов [8–10]. Эстрогены, как и прогестерон, обладают противо-

воспалительным действием: способны подавлять «цитокиновый шторм», стимулировать выработку антител. Важная роль женских половых гормонов в иммунной реакции на вирусную инфекцию связана с присутствием эстрогеновых рецепторов на поверхности регулирующих клеток врожденного иммунитета: моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Благодаря этим рецепторам повышается продукция иммуноцитами интерферонов типа 1 и 3, крайне важных для снижения титра вирусов в ходе лечения [11, 12].

Анализ представленного клинического случая показал, что на фоне приема КГК Димиа у пациентки К. течение коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 (подтвержденной), носило легкий характер, нарушений в свертывающей системе крови отмечено не было.

Дроспиренон является производным 17 $\alpha$ -спиронолактона. Спектр его эффектов включает прогестагенный, антиминокортикоидный и антиандрогенный. Как и спиронолактон, дроспиренон является неселективным конкурентным антагонистом минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов. Антиминокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона. За счет антиминокортикоидного эффекта защищает от цитокинового шторма, оказывает калийсберегающее действие (защищает от гипокалиемии) [15].

Таким образом, актуальность рассмотрения вопроса использования КГК в настоящее время не вызывает сомнения, а накопление опыта в их использовании поможет в определенной степени уточнить возможные факторы риска.

## Выводы

1. При легкой форме коронавирусной инфекции COVID-19 (согласно последним рекомендациям ВОЗ, 2020 г.) применение КГК может быть продолжено.
2. КГК с дроспиреноном (Димиа) является препаратом выбора для продолжения контрацепции в период заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России (Версия 4 от 05.07.2021). М., 2021. [Organization of medical care for pregnant women, to women in childbirth, postpartum women and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodical recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 4, 07/05/2021. Moscow, 2021] (in Russian).]
2. Alviggi Carlo et al. COVID-19 and assisted reproductive technology services: repercussions for patients and proposal for individualized clinical management. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18 (1): 1–7.
3. Vaiarelli Alberto et al. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine. *Reproductive Biomed Online* 2020; 40 (6): 755–9.
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning>
5. Xie Yuanliang et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2 (2): e200067.
6. Li Taisheng, Hongzhou Lu, Wenhong Zhang. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 687–90.
7. <https://www.medvedomosti.media/articles/kontratsepsiya-v-period-pandemii-covid-19-rekomendatsii-voz/>
8. Cagnacci A, Xholli A. Age-related difference in the rate of coronavirus disease 2019 mortality in women versus men. *Am J Obstetrics Gynecol* 2020; 223 (3): 453–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.039

9. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95 (8): 1710–4. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.013
10. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *New Eng J Med* 2020; 382 (22): 2163–4. DOI: 10.1056/NEJMc2009316
11. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology* 2020; 1; 161 (9): bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127
12. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen and Pharmaceutical Sci 2020; 23 (1): 75–85. DOI: 10.18433/jpps31069
13. Costerira R, Murray B, Christiansen C et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study. *MedRxiv – the preprint server for Health Sciences*. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.30.20164921
14. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин и Спиринолактон для лечения коронавирусной инфекции, требующей госпитализации (БИСКВИТ). ISSN 0022-9040. *Кардиология*. 2020; 60 (8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307 [Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P. et al. Possibilities of combination therapy at an early stage of the course of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Study and Study Design: Bromhexine and Spironolactone for the Treatment of Corona Viral Infection Requiring Hospitalization (BISQUIT). ISSN 0022-9040. *Cardiology*. 2020; 60 (8). DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307 (in Russian).]
15. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann NY Acad Sci* 1995; 761: 311–35.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф., зав. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: typ50@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0219-3400

**Tatyana Yu. Pestrikova** – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

**Юрасова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: urasovaea@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7771-3549

**Elena A. Yurasova** – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-7771-3549

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021

# Значение хламидийной инфекции в патогенезе развития трубного бесплодия

С.О. Дубровина, О.А. Ардинцева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, Россия  
s.dubrovina@gmail.com

## Аннотация

**Актуальность проблемы.** Прогностическая роль сывороточных антител к *Chlamydia trachomatis* в дооперационной патологии маточных труб остается спорной. Цель настоящего исследования – провести корреляцию уровня антител к *C. trachomatis* в сыворотке крови с выраженностью спаечного процесса и патологией маточных труб у бесплодных пациентов с трубно-перитонеальным фактором, диагностированным с помощью лапароскопии.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие 93 пациентки репродуктивного возраста с первичным бесплодием в анамнезе. Произведена стратификация пациенток на две группы по наличию определяемого фактора бесплодия: 1А подгруппу составили 32 женщины с бесплодием трубного генеза и патологией маточных труб; 1В подгруппу – 25 женщин с бесплодием трубного генеза и проходными маточными трубами. В группу контроля вошли 35 пациенток с бесплодием неуточненного генеза без патологии маточных труб и отсутствием в анамнезе указаний на перенесенную ранее инфекцию, передаваемые половым путем. Методом иммуноферментного анализа определены сывороточные концентрации IgG к МОМР и IgG к HSP60 *C. trachomatis* (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия, и автоматические анализаторы TECAN, Австрия, mini VIDAS, BIOMERIEUX, Франция). Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.5.

**Результаты.** В 1А и 1В подгруппе пациенток с перенесенной ранее хламидийной инфекцией уровни IgG к HSP60 *C. trachomatis* и IgG к МОМР *C. trachomatis* превышали показатели 2-й группы контроля ( $p < 0,05$ ). У пациенток 1А подгруппы IgG к HSP60 *C. trachomatis* были обнаружены у 23 (71,9%), IgG к МОМР *C. trachomatis* – у 29 (90,6%) соответственно. В 1В подгруппе пациенток IgG к HSP60 *C. trachomatis* обнаружены у 10 (40%), IgG к МОМР *C. trachomatis* – у 24 (96%) обследуемых женщин. В группе контроля у 2 (5,6%) из 36 пациенток были обнаружены IgG к МОМР *C. trachomatis* при отсутствии IgG к HSP60 *C. trachomatis*.

**Заключение.** Таким образом, серологическое исследование IgG к HSP60 *C. trachomatis* является более специфическим маркером в сравнении с IgG к МОМР *C. trachomatis* для прогнозирования связанного с хламидийной инфекцией трубного бесплодия. Использование вышеуказанных тестов при обследовании пациентов для уточнения причины бесплодия может помочь в прогнозировании трубно-перитонеального бесплодия.

**Ключевые слова:** бесплодие, хламидийная инфекция, IgG к МОМР, IgG к HSP60.

**Для цитирования:** Дубровина С.О., Ардинцева О.А. Значение хламидийной инфекции в патогенезе развития трубного бесплодия. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 15–19. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00011

## Role of chlamydial infection in the pathogenesis of tubal factor infertility

Svetlana O. Dubrovina, Oksana A. Ardintseva

Rostov State Medical University, Rostov, Russia  
s.dubrovina@gmail.com

## Abstract

**Background.** The prognostic serum level of antibodies to *Chlamydia trachomatis* in preoperative pathology of the fallopian tubes remains controversial. The aim of this study is to correlate antibodies to *C. trachomatis* in blood serum with the expression of the adhesions and pathology of the fallopian tubes in infertile patients with tuboperitoneal factor of infertility diagnosed by laparoscopy.

**Material and methods.** The study involved 93 patients of reproductive age with a history of primary infertility. The patients were stratified into 2 groups according to the presence of a definable factor of infertility. 1A subgroup consisted of 32 women with infertility of tubal genesis and pathology of the fallopian tubes; 1B Subgroup – 25 women with tubal infertility and normal fallopian tubes. The control group consisted of 35 patients with infertility of unspecified genesis without pathology of the fallopian tubes and no history of any previous STIs (sexually transmitted infections). Serum concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay for the presence of IgG to MOMP and IgG to HSP60 *C. trachomatis* (test systems of ZAO “Vector-Best”, Russia, automatic analyzers TecAn, Austria, and mini VIDAS, BIOMERIEUX, France). The results were carried out using the Statistica 12.5 software package.

**Results.** In the 1A and 1B subgroup of patients with previous chlamydial infection, the levels of IgG to HSP60 *C. trachomatis* and IgG to MOMP *C. trachomatis* exceeded those of the control group ( $p < 0.05$ ). In patients IA subgroups IgG to HSP60 *C. trachomatis* was found in 23 (71.9%), IgG to MOMP *C. trachomatis* – in 29 (90.6%) respectively. In the subgroup 1B of patients IgG to HSP60 *C. trachomatis* was found in 10 (40%), IgG to MOMP *C. trachomatis* – in 24 (96%) women. In the control group 2 (5.6%) of 36 patients were found to have IgG to *C. trachomatis* MOMP with the absence of IgG HSP60 to *C. trachomatis*.

**Conclusion.** Serological testing of *C. trachomatis* HSP60 IgG is a more specific marker compared to *C. trachomatis* MOMP IgG for predicting chlamydial infection-associated tubal infertility. Using this test can help to predict tubal-peritoneal infertility.

**Key words:** infertility, chlamydial infection, IgG to MOMP, IgG to HSP60.

**For citation:** Dubrovina S.O., Ardintseva O.A. Role of chlamydial infection in the pathogenesis of tubal factor infertility. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 15–19. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00011

## Введение

Хламидийная инфекция является наиболее часто диагностируемой бактериальной инфекцией, передаваемой

половым путем (ИППП) [1], ежегодно регистрируется около 127 млн новых случаев инфицирования [2]. Среди молодых женщин примерно у 70–80% инфекция

Таблица 1. Определение антител к *C. trachomatis* в крови пациенток исследуемых групп  
 Table 1. Identification of antibodies to *C. trachomatis* in blood of female patients of the studied groups

Определение уровня антител к <i>C. trachomatis</i>	Группы			P ( $\chi^2$ Пирсона)
	1A (n=32)	1B (n=25)	2 (n=36)	
IgG к <i>C. trachomatis</i>	26 (81,2%)	22 (88%)	0% (0)	$P_{1A-1B} < 0,001$
IgG к HSP60 <i>C. trachomatis</i>	23 (71,9%)	10 (40%)	0% (0)	$P_{1A-1B} < 0,001$
IgG к MOMP <i>C. trachomatis</i>	29 (90,6%)	24 (96%)	2 (5,6%)	$P_{1A-2B} < 0,001$ $P_{1A-2} < 0,001$ $P_{1B-2} < 0,001$

протекает бессимптомно, что повышает их предрасположенность к последующим осложнениям и репродуктивным потерям, таким как воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ), внематочная беременность и трубно-перитонеальное бесплодие [3–5]. Оценка риска отсроченных осложнений затруднена в связи с индивидуальными различиями в восприимчивости к инфекции [6]. Кроме того, определенное значение имеют бактериальные факторы (например, вирулентность возбудителя, бактериальная нагрузка), коинфекция или характер микробиоты, а также иммуногенетические различия иммунного ответа хозяина. Дополнительные знания о причинных факторах развития патологии маточных труб и роли различных иммунологических ответов могут привести к идентификации биомаркеров, полезных для диагностики.

**Цель исследования** – оценка роли инфекций, передаваемых половым путем, с помощью изучения ДНК ИППП методом ПЦР-диагностики в перитонеальной жидкости и маточных трубах и уровня иммуноглобулинов (IgG к MOMP и IgG к HSP60) к *C. trachomatis* у пациенток с бесплодием.

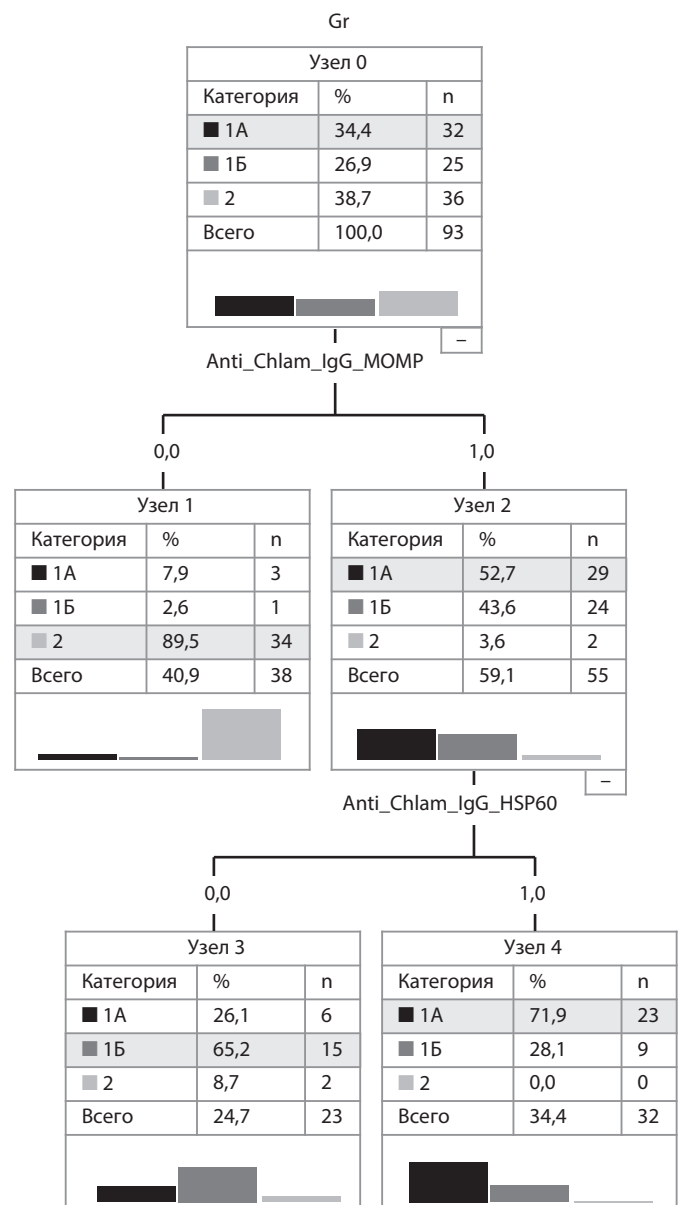
**Материалы и методы**

Обследованы 93 пациентки в возрасте от 19 до 40 лет, поступившие в гинекологическое отделение для проведения лапароскопии по поводу бесплодия.

Основную группу составили 57 женщин с предполагаемым трубно-перитонеальным фактором бесплодия (1-я группа). В анамнезе у всех пациенток 1-й группы были указания на перенесенную хламидийную инфекцию. После проведения лапароскопии 1-я группа была разделена на 2 клинические подгруппы с учетом результатов хирургического вмешательства. 1А подгруппу составили 32 женщины с патологией маточных труб и спаечным процессом, приведшим к непроходимости маточных труб. 1В подгруппа включала 25 женщин с фиксированной при гидротубации проходимость маточных труб после проведения реконструктивно-пластической операции. Группу контроля составили практически здоровые женщины, направленные на диагностическую лапароскопию в качестве подготовки к экстракорпоральному оплодотворению в связи с бесплодием неуточненного генеза (35 женщин).

Материалом для исследования в вышеуказанных группах послужили интраоперационно полученные образцы из брюшной полости (перитонеальная жидкость, аспираты содержимого маточных труб) и образцы ве-

Рис. 1. Дерево классификации для подгрупп 1А и 1В и группы контроля.  
 Fig. 1. Classification tree for subgroups 1A, 1B, and the control group.



нозной крови. Для диагностики ДНК возбудителей ИППП использовали прямые методы (ПЦР). Выполнялась детекция ДНК *C. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* + *parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* в аспиратах маточных труб и перитонеальной жидкости. Применяли наборы реагентов «НПФ ДНК-Техно-



Рис. 2. ROC-кривая, классифицирующая подгруппу 1А и группу 2 (площадь под кривой 0,83).

Fig. 2. ROC-curve classifying subgroup 1A and group 2 (AUC 0.83).

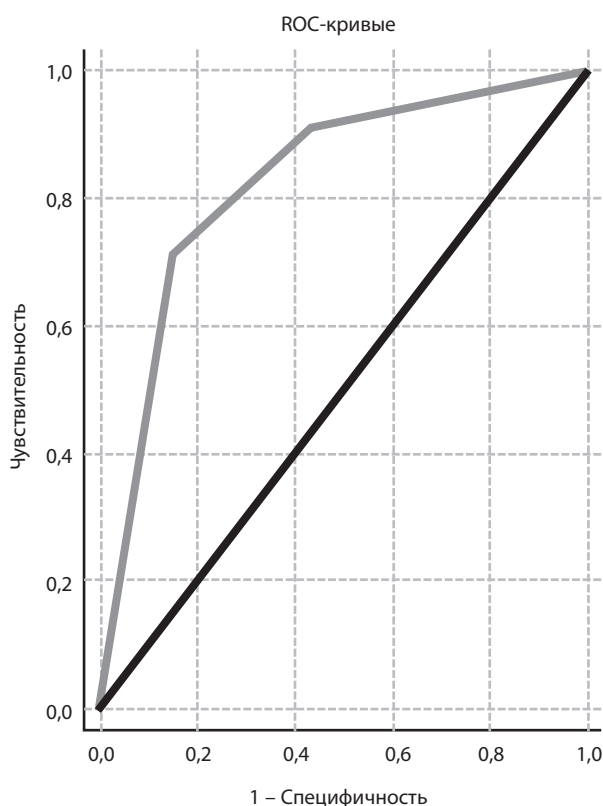
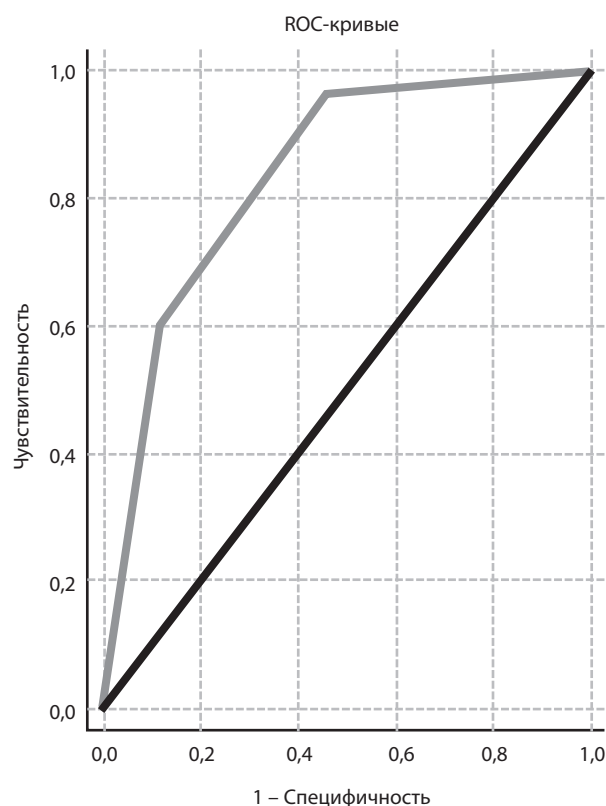


Рис. 3. ROC-кривая, классифицирующая подгруппу 1В и группу 2 (площадь под кривой 0,84).

Fig. 3. ROC-curve classifying subgroup 1B and group 2 (AUC 0.84).



гия» (Москва). Определение IgG к МОМР и IgG к HSP60 *C. trachomatis* производили по стандартной методике, описанной в протоколе ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистическую обработку полученных данных с применением  $\chi^2$  и критерия Фишера осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.5.

### Результаты

Медиана возраста пациенток 1-й группы составила 30 [26,5; 35,0] лет. В группе контроля медиана возраста обследуемых пациенток составила 27 [25,0; 29,5] лет. При оценке между исследуемыми группами достоверных статистических различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

До проведения оперативного вмешательства на этапе амбулаторного обследования проводилось ПЦР-исследование на наличие ИППП в нижних отделах генитального тракта. Обязательным условием госпитализации были отрицательные результаты ПЦР-диагностики, свидетельствующие об отсутствии патогенов на уровне нижнего отдела урогенитального тракта.

В 1-й группе (n=57) исследуемых пациенток с перенесенной ранее хламидийной инфекцией уровни IgG к HSP60 и IgG к МОМР *C. trachomatis* превышали показатели группы контроля ( $p < 0,05$ ). У женщин 1А подгруппы (n=32) с трубно-перитонеальным бесплодием в сочетании с непроходимостью маточных труб IgG к HSP60 *C. trachomatis* были выявлены у 23 (71,9%), IgG

Таблица 2. Эпидемиологические характеристики метода «Деревья решений» для 1А подгруппы  
Table 2. Epidemiological features of the decision tree technique for subgroup 1A

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,870
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,014
Относительный риск (RR)	60,926
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1,406
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,872
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	958,620
Снижение относительного риска (RRR)	59,926
Разность рисков (RD)	0,856
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,168
<b>Чувствительность (Se)</b>	<b>0,979</b>
<b>Специфичность (Sp)</b>	<b>0,908</b>
Шанс найти фактор риска в основной группе	6,714
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,014
<b>Отношение шансов (OR)</b>	<b>463,286</b>
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,535
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	22,853
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9391,875

к МОМР *C. trachomatis* – у 29 (90,6%) пациенток соответственно. В подгруппе 1В (n=25) у женщин с бесплодием, перенесших хламидийную инфекцию, и прохо-

Таблица 3. Эпидемиологические характеристики метода «Дерева решений» для 1В подгруппы  
Table 3. Epidemiological features of the decision tree technique for subgroup 1B

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,667
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,056
Относительный риск (RR)	12,000
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,726
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,889
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	49,840
Снижение относительного риска (RRR)	11,000
Разность рисков (RD)	0,611
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,636
<b>Чувствительность (Se)</b>	<b>0,750</b>
<b>Специфичность (Sp)</b>	<b>0,919</b>
Шанс найти фактор риска в основной группе	2,000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,059
<b>Отношение шансов (OR)</b>	<b>34,000</b>
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,015
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,654
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	248,384

димыми маточными трубами IgG к HSP60 *C. trachomatis* были обнаружены у 10 (40%), IgG к MOMP *C. trachomatis* у 24 (96%) обследуемых женщин. В группе контроля у 2 (5,6%) из 36 пациенток были обнаружены IgG к MOMP *C. trachomatis* при отсутствии IgG к MOMP *C. trachomatis* и IgG к HSP60 *C. trachomatis*.

Анализ определения ДНК возбудителей ИППП в верхнем отделе генитального тракта в 1-й и 2-й группах показал отрицательный результат для всех возбудителей. В дальнейшем для решения практических и теоретических задач нами был проведен анализ «Дерева решений» (рис. 1) для нахождения правил классификации по всем парам подгрупп (1А-2; 1В-2 и 1А-1В).

Выделяем решающее правило для 1А подгруппы:  
IgG\_MOMP=1 и IgG\_HSP60=1.

Выделяем решающее правило для 2-й группы:  
Если IgG\_MOMP=0.

Выделяем решающее правило для 1В подгруппы:  
Если IgG\_MOMP=1 и IgG\_HSP60=0.

На основе этих правил из входного потока пациентов можно выделить подгруппу 1А с чувствительностью (Se) 98% и специфичностью (Sp) 91% (рис. 2), и группу 1В с чувствительностью (Se) 75% и специфичностью (Sp) 92% (рис. 3).

При сравнении основной группы с группой контроля были получены статистически значимые отличия по всем антителам. Однако, несмотря на статистически значимые различия между подгруппами по уровню антител в сыворотке крови, мы не можем со 100% уверенностью прогнозировать наличие патологии маточных труб. И все-таки, чем выше уровень антител, тем больше вероятность необратимого поражения маточных труб, что показывают выявленные нами различия между подгруппами в 1-й группе с перенесенной фла-

мидийной инфекцией, но с визуальным поражением маточных труб или без такового.

## Обсуждение

Генитальная инфекция, вызванная граммотрицательной облигатной внутриклеточной бактерией *C. trachomatis*, является наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем [7, 8]. В принципе любой сексуально активный человек подвержен риску заражения хламидийной инфекцией, однако две трети новых случаев инфицирования происходит среди молодых, наиболее сексуально активных женщин в возрасте от 15 до 24 лет [9]. *C. trachomatis* ассоциируется с неблагоприятными патологиями у женщин, такими как ВЗОМТ и сальпингит, ведущими в итоге к бесплодию трубного генеза [10, 11]. В ряде исследований было показано, что IgG к HSP60 и IgG к MOMP *C. trachomatis* могут быть ассоциированы с восходящей генитальной инфекцией [12–15].

Задачей данного исследования был анализ содержания антихламидийных антител в сыворотке крови и результатов ПЦР-диагностики ДНК ИППП в перитонеальной жидкости и содержимом маточных труб. Результаты показали, что уровни IgG к HSP60 и IgG к MOMP *C. trachomatis* выше у женщин с перенесенной хламидийной инфекцией, однако при необратимых повреждениях маточных труб по сравнению с инфицированными ранее хламидийной инфекцией женщинами с проходными маточными трубами мы выявили более выраженное повышение IgG к HSP60. Таким образом, результаты проведенного исследования могут служить значимым прогностическим маркером для верификации необратимой патологии маточных труб. Однако для получения окончательных выводов необходимо большее количество исследований.

## Заключение

Результаты настоящего исследования подтвердили общепринятую гипотезу о том, что тяжелая или рецидивирующая хламидийная инфекция может привести к трубному бесплодию. Кроме того, настоящее исследование продемонстрировало повышенный ответ антител у пациенток с перенесенной хламидийной инфекцией и необратимыми повреждениями маточных труб в сравнении с серопозитивными женщинами с проходными маточными трубами. Связь между бесплодием трубного генеза и сывороточными антителами, продемонстрированная в настоящем исследовании, делает измерение уровней IgG к MOMP и HSP60 *C. trachomatis* потенциальным предиктором прогнозирования осложнений после перенесенной хламидийной инфекции. Тем не менее IgG к HSP60 *C. trachomatis* представляются наиболее перспективными в качестве прогностического маркера для определения степени поражения маточных труб.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Lal JA, Malogajski J, Verweij SP et al. Chlamydia trachomatis infections and subfertility: Opportunities to translate host pathogen genomic data into public health. *Public Health Genom* 2013; 16: 50–61. DOI: 10.1159/000346207
- WHO Sexually Transmitted Infections (STIs) [(accessed on 5 January 2021)]. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммунологические нарушения при урогенитальной хламидийной инфекции и методы их коррекции. Антибиотики и химиотерапия 2017; 62 (3–4). [Hrjanin A.A., Reshetnikov O.V. Immunologicheskie narusheniya pri urogenital'noj hlamidijnoj infekcii i metody ih korrekcii. Antibiotiki i himioterapija 2017; 62 (3–4) (in Russian).]
- Хрянин А.А. и др. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления. Вестник дерматологии и венерологии 2006; 2: 40–3. [Hrjanin A.A. et al. Hlamidioz u zhenshin: sopostavlenie raznyh metodov diagnostiki, faktory riska i klinicheskie projavleniya. Vestnik dermatologii i venerologii 2006; 2: 40–3 (in Russian).]
- Клинические рекомендации. Женское бесплодие. Утверждены Минздравом РФ. <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf>. [Klinicheskie rekomendacii. Zhenskoe besplodie. Utverzhdenu Minzdravom RF (in Russian).]
- Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Гимбут В.С. Факторы, влияющие на трудности диагностики и профилактики хламидийной инфекции. Гинекология 2019; 21 (3): 26–29. [Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Gimbut V.S. Faktory, vlijajushhie na trudnosti diagnostiki i profilaktiki hlamidijnoj infekcii. Ginekologija 2019; 21 (3): 26–29 (in Russian).]
- O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Microb. Cell.* 2016; 3: 390–403. DOI: 10.15698/mic2016.09.525
- Капильный В.А., Лысцев Д.В. Современные методы диагностики и лечения хламидийной инфекции. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева 2019; 6 (1): 8–14. [Kapilnyy VA, Lystsev DV. Modern methods of diagnostics and treatment of chlamydia infection. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal 2019; 6 (1): 8–14 (in Russian).] DOI: 10.18821/2313-8726-2019-6-1-8-14
- Smolarczyk K, Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka E et al. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility. *Int. J. Mol. Sci* 2021; 22: 2170. DOI: 10.3390/ijms22042170.
- Дубровина С.О., Ардинцева О.А. Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии. Гинекология 2018; 20 (1): 75–7. [Dubrovina SO, Ardintseva OA. Infections of the genital tract in women with verified laparoscopy of the pathology of the fallopian tubes and normal laparoscopic results. Gynecology 2018; 20 (1): 75–7 (in Russian).] DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.75-77
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 2012; 30: 23–30.
- Budrys NM, Gong S, Rodgers AK et al. Chlamydia trachomatis antigens recognized in women with tubal factor infertility, normal fertility, and acute infection. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (5): 1009–16. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182519326
- Olaleye O, Olamijulo JA. The value of chlamydial antibody level for predicting tubal blockage among women undergoing hysterosalpingography in Lagos, Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134 (1): 33–6. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.12.009
- Beayo T, Oppong SA, Samba A et al. Chlamydia trachomatis infection among Ghanaian women undergoing hysterosalpingography for suspected tubal factor infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 146 (2): 200–205. DOI: 10.1002/ijgo.12875.
- Woodhall SC, Gorwitz RJ, Mighelsen SJ et al. Advancing the public health applications of Chlamydia trachomatis serology. *Lancet Infect Dis* 2018 Dec; 18 (12): e399–e407. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30159-2

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Дубровина Светлана Олеговна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

**Svetlana O. Dubrovina** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

**Ардинцева Оксана Александровна** – аспирант, врач акушер-гинеколог, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6084-3569

**Oksana A. Ardintseva** – Postgraduate Student, Rostov State Medical University. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6084-3569

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



# Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: влияние на массу тела и гормональный статус

Г.А. Батрак<sup>1</sup>, А.И. Малышкина<sup>1,2</sup>, Н.В. Батрак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия  
gbatrak@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Среди пациенток репродуктивного возраста с различными нарушениями менструальной функции и бесплодием отмечается высокая частота гиперпролактинемии.

**Цель.** Определить влияние гиперпролактинемии на развитие ожирения и гормональный статус у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием, сравнить влияние высокого уровня пролактина на гормональный статус у женщин с микропролактиномами и гиперпролактинемией другой этиологии.

**Материалы и методы.** Обследованы 80 женщин с гиперпролактинемией, с нарушением менструальной функции и бесплодием, средний возраст которых 32±4,05 года. Всем женщинам исследовали уровень пролактина крови для подтверждения гиперпролактинемии, проводилось полное гормональное обследование, определялись уровень гликемии натощак и индексы инсулинорезистентности. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста без гиперпролактинемии.

**Результаты.** У женщин с гиперпролактинемией достоверно более высокие значения индекса массы тела и достоверно более высокие значения свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), соотношения лютеинизирующий гормон / фолликулостимулирующий гормон (ЛГ/ФСГ) в сравнении с показателями массы тела и гормонального статуса женщин без гиперпролактинемии. У женщин с аденомой гипофиза (микропролактиномой) выявлены достоверно более высокий уровень пролактина и свободного тестостерона в сравнении с пациентками с другой этиологией гиперпролактинемии.

**Выводы.** Независимо от этиологии у женщин с гиперпролактинемией выявлены достоверно более высокие значения индекса массы тела, значения свободного тестостерона, ДГЭАС, соотношения ЛГ/ФСГ относительно группы контроля. У пациенток с микропролактиномами достоверно более высокий уровень пролактина и свободного тестостерона в сравнении с пациентками с другой этиологией гиперпролактинемии. Рекомендуется скрининг пролактина среди пациенток репродуктивного возраста с различными нарушениями менструальной функции.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, индекс массы тела, гормональный статус, свободный тестостерон, бесплодие.

**Для цитирования.** Батрак Г.А., Малышкина А.И., Батрак Н.В. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: влияние на массу тела и гормональный статус. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 20–23. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00012

## Hyperprolactinemia in women of reproductive age: the impact on body weight and hormonal status

Galina A. Batrak<sup>1</sup>, Anna I. Malyshkina<sup>1,2</sup>, Nataliia V. Batrak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup> Gorodkov Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia  
gbatrak@mail.ru

## Abstract

**Background.** Hyperprolactinemia is highly prevalent among patients of reproductive age with various menstrual disorders and infertility.

**Aim.** To assess the impact of hyperprolactinemia on the development of obesity and hormonal status in women with menstrual disorders and infertility, and to compare the effects of high prolactin levels on hormonal status in women with microprolactinomas and hyperprolactinemia of other etiology.

**Methods.** A total of 80 women with hyperprolactinemia, menstrual disorders, and infertility were examined, their average age was 32±4.05 years. Blood levels of prolactin were assessed in all women in order to confirm hyperprolactinemia; comprehensive hormone test was performed, fasting blood glucose levels and insulin resistance indices were defined. The control group comprised 30 healthy women of reproductive age with no hyperprolactinemia.

**Results.** The significantly higher body mass index, significantly increased levels of free testosterone and dehydroepiandrosterone, and significantly higher luteinizing hormone to follicle stimulating hormone ratio were revealed in women with hyperprolactinemia compared to the indicators of body weight and hormonal status in women with no hyperprolactinemia. The significantly higher levels of prolactin and free testosterone were found in women with pituitary adenoma (microprolactinoma) compared to patients having hyperprolactinemia of other etiology.

**Conclusion.** Women with hyperprolactinemia had significantly higher body mass index, free testosterone levels, dehydroepiandrosterone levels, and luteinizing hormone to follicle stimulating hormone ratio compared to controls, regardless of the etiology. Patients with microprolactinomas had significantly higher levels of prolactin and free testosterone compared to patients with hyperprolactinemia of other etiology. Prolactin screening test is recommended in patients of reproductive age with various menstrual disorders.

**Key words:** hyperprolactinemia, body mass index, hormonal status, free testosterone, infertility.

**For citation:** Batrak G.A., Malyshkina A.I., Batrak N.V. Hyperprolactinemia in women of reproductive age: the impact on body weight and hormonal status. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 20–23. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00012

## Актуальность

Гиперпролактинемия у женщин является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, составляя в структуре эндокринного бесплодия у женщин до 40% [1]. В связи с высокой частотой гиперпролактинемии среди женщин с бесплодием Всемирная организация здравоохранения рекомендует первоначальным исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары (после исключения мужского фактора бесплодия), определение концентрации пролактина.

Проведенное научное исследование по оценке влияния гиперпролактинемии на формирование ожирения и гормональный статус у пациенток с различными формами нарушения менструальной функции и бесплодием представляет научный интерес для врачей различных специальностей.

## Цель

Установить влияние гиперпролактинемии на возможность развития ожирения и гормональный статус у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием, а также провести сравнительную оценку влияния высокого уровня пролактина на гормональный статус у женщин с микропролактиномами и гиперпролактинемией другой этиологии.

## Материал и методы

Обследованы 80 женщин с гиперпролактинемией и бесплодием, с нарушением менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы и хронической ановуляцией, средний возраст которых составил  $32 \pm 4,05$  года. У всех женщин были исключены первичный синдром поликистозных яичников, стромальный текоматоз яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, болезнь Иценко–Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников [2].

У женщин с гиперпролактинемией наблюдались следующие симптомы: бесплодие у 36 (45%) женщин (длительность бесплодия 2–10 лет, в большинстве случаев (70%) бесплодие первичное); аменорея у 60 (75%) пациенток; олигоменорея у 16 (20%); ановуляция у 8 (10%); недостаточность лютеиновой фазы у 30 (37,5%) пациенток, галакторея различной степени выраженности у 56 (70%) женщин, гирсутизм у 16 (20%) пациенток, при этом гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея в

среднем составило  $15 \pm 2$  балла. Классическая клиника гиперпролактинемии отмечалась у 32 (40%) женщин, отдельные признаки – у 8 (10%), только нарушения менструальной функции – у 40 (50%) пациенток [3].

У женщин с гиперпролактинемией наблюдалась наследственная отягощенность по различным заболеваниям: по сахарному диабету – у 12 (15%), ожирению – 15 (19%), гипертонической болезни – 19 (24%) женщин [4, 5].

Обследование пациенток проводили в соответствии со следующим алгоритмом: всем женщинам на первом этапе исследовали уровень пролактина крови для подтверждения гиперпролактинемии.

Далее всем женщинам проводилось полное гормональное обследование, включающее определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина, лютеонизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, и проводился анализ гормонального статуса. У всех женщин определяли уровень гликемии натощак для исключения нарушения углеводного обмена, индексы инсулинорезистентности (Саго и НОМА). Патология печени и почек была исключена с помощью биохимических анализов крови и общего анализа мочи. Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование надпочечников, яичников, магнитно-резонансную томографию гипофиза [6]. Проводилось офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна, определение остроты зрения, периметрия).

Группу наблюдения составили 80 женщин с гиперпролактинемией, подтвержденной лабораторными анализами.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста без гиперпролактинемии, не имеющих в анамнезе нарушений менструальной функции с нормальными показателями гормонального исследования.

Статистическую обработку материала проводили стандартными методами вариационной статистики, включая корреляционный анализ, с помощью пакета статистических программ Biostat.

## Результаты

При анализе антропометрических данных обнаружены достоверно более высокие значения индекса

Таблица 1. Сравнительная характеристика гормонального статуса в изучаемых группах женщин  
Table 1. Comparative characteristics of hormonal status in women of the studied groups

Показатели, норма	Группа наблюдения (n=80)	Группа контроля (n=30)
Пролактин, 40,3–530 мМЕ/л	1245±588***	140,4±82,4
Тестостерон свободный, 10,5–75 пмоль/л	74±64**	25,7±11,56
ДГЭАС, 33–430 мкг/дл	292,8±174*	113,2±112,2
Кортизол, 230–750 нмоль/л	523,9±351	222,5±148,6
Эстрадиол, 86,4–244,8 пмоль/л	149±11,3	143±16,2
ЛГ/ФСГ до 2,5	3,75±0,78*	2,3±0,5

\*\*\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,02$ , \* $p < 0,05$ .

Таблица 2. Сравнительная характеристика гормональных показателей среди женщин с микропролактиномой, первичным гипотиреозом и идиопатической гиперпролактинемией  
 Table 2. Comparison of hormonal characteristics in women with microprolactinoma, primary hypothyroidism, and idiopathic hyperprolactinemia

Показатели	Микро-пролактинома (n=21)	Первичный гипотиреоз (n=24)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=35)
Пролактин, мМЕ/л	1797±189,8**	1379±253,1*	776,8±468,8
Тестостерон свободный, пмоль/л	126±8,5*	46,5±10,6	70±96,3
ДГЭАС, мкг/дл	382±273	126±34	379,6±10,3
Кортизол, нмоль/л	528±232,3	590±320,4	623±555,8
ЛГ/ФСГ	3,02±3,9	2,38±1,68	1,8±0,5

\*\* $p < 0,02$ , \* $p < 0,05$ .

массы тела (ИМТ) у женщин с гиперпролактинемией ( $28,4 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>) по отношению к группе контроля ( $24,2 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>),  $p < 0,05$ .

При проведении анализа показателей гормонального статуса в группе наблюдения выявлены достоверно более высокие значения свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), соотношения ЛГ/ФСГ относительно группы контроля (табл. 1).

Среди пациенток группы наблюдения уточнили этиологию гиперпролактинемии. Были выявлены: первичный гипотиреоз (10%) [7], микропролактинома (27,5%) и идиопатическая гиперпролактинемия (62,5%). В группе наблюдения провели сравнительный анализ гормональных изменений среди пациенток с микропролактиномой, первичным гипотиреозом и идиопатической гиперпролактинемией. Выявили достоверно более высокий уровень пролактина при микропролактиноме по отношению к уровню пролактина при первичном гипотиреозе и идиопатической гиперпролактинемии (табл. 2). При первичном гипотиреозе отмечается более высокий уровень пролактина по отношению к уровню пролактина при идиопатической гиперпролактинемии.

У женщин с микропролактиномой выявлен более высокий уровень свободного тестостерона ( $126 \pm 8,5$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ) в сравнении с уровнем тестостерона у пациенток с первичным гипотиреозом и пациенток с идиопатической гиперпролактинемией ( $46,5 \pm 10,6$  и  $70 \pm 96,3$  пмоль/л соответственно); табл. 2.

Всем пациенткам группы наблюдения для снижения уровня пролактина назначен каберголин в дозах 0,25–0,5 мг 2 раза в неделю [8, 9]. При этом у 80% женщин с гиперпролактинемией на фоне терапии отмечалась нормализация уровня пролактина и восстановление менструальной функции.

В группе наблюдения проводили корреляционный анализ между уровнем пролактина и ИМТ, значениями тестостерона, ДГЭАС, кортизола, эстрадиола, гликемии, с соотношением ЛГ/ФСГ. Выявлены статистически значимые средней силы корреляционные связи уровня пролактина с ИМТ ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ), с уровнем свободного тестостерона ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,04$ ), ДГЭАС ( $r = 0,426$ ;  $p = 0,03$ ), с соотношением ЛГ/ФСГ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,049$ ), с гликемией натощак ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,032$ ).

С уровнем кортизола ( $r = 0,08$ ;  $p > 0,05$ ) и эстрадиола ( $r = 0,12$ ;  $p > 0,05$ ) корреляционная связь практически отсутствовала.

### Обсуждение

Среди причин женского бесплодия наряду с воспалительными заболеваниями эндокринные расстройства занимают ведущее место (29–43%). Синдром гиперпролактинемии на фоне повышенного уровня пролактина в крови характеризуется нарушением менструального цикла, бесплодием, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции у мужчин [10]. Поскольку рецепторы пролактина находятся во многих органах и тканях, изучение гиперпролактинемии необходимо врачу любой специальности. Повышение уровня пролактина сыворотки крови является наиболее частым биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Причиной гиперпролактинемии являются не только пролактиномы, но и некоторые клинические и физиологические состояния, а также прием ряда лекарственных препаратов [11].

Гиперпролактинемия диагностируется при наличии увеличенных концентраций пролактина в сыворотке крови:  $>20$  нг/мл (400 мЕд/л) у мужчин и  $>27$  нг/мл (530 мЕд/л) у женщин [11]. Гиперпролактинемия может иметь множество клинических «масок», начиная от незначительного ожирения и нарушения менструальной функции и заканчивая остеопорозом и бесплодием [10].

Полученные в данном исследовании результаты позволяют предположить влияние пролактина на возможность развития ожирения. Поэтому контроль уровня пролактина может иметь важную диагностическую значимость при обследовании пациенток с ожирением и может быть использован как возможный дополнительный фактор риска развития ожирения.

Гиперпролактинемия взаимосвязана с уровнем тестостерона, способствуя развитию гиперандрогении. Полученные данные не противоречат сведениям о развитии гиперандрогении при гиперпролактинемии [12].

Повышение уровня пролактина в сыворотке крови в сочетании с гиперандрогенией может обусловить развитие инсулинорезистентности и связанных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа.

**Выводы**

1. У женщин с высоким уровнем пролактина независимо от этиологии развития гиперпролактинемии выявлены достоверно более высокие значения ИМТ.

2. У женщин с гиперпролактинемией выявлены достоверно более высокие значения свободного тестостерона, ДГЭАС, соотношения ЛГ/ФСГ относительно группы контроля.

3. Среди женщин с гиперпролактинемией у пациенток с микропролактиномами выявлен достоверно более высокий уровень пролактина и свободного тестостерона в сравнении с пациентками с другой этиологией гиперпролактинемии.

4. В связи с высокой частотой гиперпролактинемии в структуре женского бесплодия рекомендуется скрининг пролактина среди пациенток репродуктивного возраста с различными нарушениями менструальной функции.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Литература / References**

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkian M.A. Ginekologicheskaja endokrinologija. Klinicheskie lekcii. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология. М.: Рид Эсливер, 2010. [Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen. Endokrinologija po Vil'iamsu. Reproduktivnaja endokrinologija. Moscow: Rid Esilver, 2010 (in Russian).]
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. М.: Рид Эсливер, 2010. [Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen. Endokrinologija po Vil'iamsu. Neuroendokrinologija. Moscow: Rid Esilver, 2010 (in Russian).]
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Ожирение и нарушения липидного обмена. М.: Рид Эсливер, 2010. [Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen. Endokrinologija po Vil'iamsu. Ozhirenie i narusheniia lipidnogo obmena. Moscow: Rid Esilver, 2010 (in Russian).]
5. Мальшикина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В. и др. Особенности пищевого поведения беременных женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14 (3): 73–5. [Malyshkina A.I., Nazarova A.O., Batrak N.V. et al. Osobennosti pishchevogo povedeniia beremennykh zhenshchin. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2014; 14 (3): 73–5 (in Russian).]
6. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. [Shustov S.B., Khalimov Yu.Sh., Trufanov G.E. Funktsional'naja i topicheskaia diagnostika v endokrinologii. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2010 (in Russian).]
7. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. М.: Рид Эсливер, 2010. [Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen. Endokrinologija po Vil'iamsu. Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy. Moscow: Rid Esilver, 2010 (in Russian).]
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., испр. и доп. (Рациональная фармакотерапия). М., 2013. [Ratsional'naja farmakoterapiia zabolevanii endokrinnoi sistemy i narusheniia obmena veshchestv: rukovodstvo. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2 ed. (Ratsional'naja farmakoterapiia). Moscow, 2013 (in Russian).]
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Схемы лечения. Эндокринология. М.: Литтера, 2009. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Skhemy lecheniia. Endokrinologija. Moscow: Littera, 2009 (in Russian).]
10. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Endokrinologija. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
11. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
12. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М.: Рид Эсливер, 2010. [Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen. Endokrinologija po Vil'iamsu. Zabolevaniia kory nadpochechnikov i endokrinnaia arterial'naja gipertenzija. Moscow: Rid Esilver, 2010 (in Russian).]

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Батрак Галина Алексеевна** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. терапии и эндокринологии, ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

**Galina A. Batrak** – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

**Мальшикина Анна Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА»; ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2403-4112

**Anna I. Malyshkina** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Ivanovo State Medical Academy; Gorodkov Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2403-4112

**Батрак Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА»; ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова». ORCID: 0000-0002-5230-9961

**Nataliia V. Batrak** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical Academy; Gorodkov Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood. ORCID: 0000-0002-5230-9961

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021

# На «подиуме» неклассические клинические проявления эндометриоза и стратегии преодоления

М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия  
otekan@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о распространенности, этиопатогенезе и лечении неклассических проявлений эндометриоза.

**Основные положения.** Эндометриоз – широко распространенное, значительно снижающее качество жизни хроническое гинекологическое заболевание, которым в основном страдают женщины репродуктивного возраста. Неклассические клинические проявления эндометриоза можно разделить на основные группы: ментальные, кишечные, урологические, неврологические, а также различные клинические проявления внетазового экстрагенитального эндометриоза.

**Заключение.** Неклассические проявления эндометриоза возникают не так редко. Разработка алгоритмов диагностики и лечения, основанных на фактических доказательных данных, остается затруднительной, учитывая низкую распространенность и ограниченное качество исследований, доступных в литературе. Многопрофильное сотрудничество имеет решающее значение для оптимизации результатов лечения пациенток. Диеногест безопасен и эффективен для лечения эндометриоза у пациенток, имеющих показания к гормональной терапии. Было доказано, что продолжительное применение диенгеста приводит к постепенному улучшению всех симптомов, ассоциированных с эндометриозом.

**Ключевые слова:** эндометриоз, экстрагенитальный эндометриоз, диеногест.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Орехов Р.Е. На «подиуме» неклассические клинические проявления эндометриоза и стратегии преодоления. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 24–32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00013

## Non-classical clinical presentations of endometriosis

Mekan R. Orazov, Roman E. Orekhov

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia  
otekan@mail.ru

## Abstract

**Objective.** Objective of this review a systematic analysis of data in the modern literature on the prevalence, etiopathogenesis and treatment of nonclassical symptoms of endometriosis.

**Framework.** Endometriosis is a widespread gynecological disease that significantly reduces the quality of life, which mainly affects women of reproductive age. Nonclassical clinical manifestations of endometriosis can be divided into main groups: mental, intestinal, urological, neurological and clinical manifestations of extra-pelvic endometriosis.

**Conclusion.** Nonclassical manifestations of endometriosis are not uncommon. Developing evidence-based diagnostic and treatment algorithms remains challenging given the low prevalence and limited quality of studies available in the literature. Multidisciplinary collaboration is critical to optimize patient outcomes. Dienogest is safe and effective for the treatment of endometriosis in patients with indications for hormonal therapy. It has been proven that prolonged use of dienogest leads to a gradual improvement in all symptoms associated with endometriosis.

**Key words:** endometriosis, extragenital endometriosis, dienogest.

**For citation:** Orazov M.R., Orekhov R.E. Non-classical clinical presentations of endometriosis. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 24–32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00013

## Введение

Эндометриоз – широко распространенное, значительно снижающее качество жизни хроническое гинекологическое заболевание, которым в основном страдают женщины репродуктивного возраста. Это заболевание дефинируется как присутствие функционально активных желез и стромы эндометрия вне полости матки [1]. Однако данное определение не охватывает комплексную симптоматическую, патофизиологическую и мультисистемную природу заболевания. Несмотря на существенное влияние эндометриоза на качество жизни женщин и экономику в целом, обще-

ственная и профессиональная осведомленность о заболевании остается низкой [2, 3]. В данном обзоре мы рассмотрим эпидемиологию, патогенез и клинические проявления эндометриоза с акцентом на неклассические симптомы эндометриоза и варианты лечения.

Эндометриоз поражает от 5 до 10% всех женщин репродуктивного возраста [4], т.е. примерно 190 млн женщин во всем мире, учитывая последние оценки численности населения планеты [5]. Однако истинная распространенность эндометриоза остается загадкой, поскольку для постановки окончательного и однозначного диагноза требуется хирургическая визуализация и



гистологическая верификация. Распространенность также широко варьируется в зависимости от изучаемой когорты и диагностических подходов [6]: от 2 до 11% среди бессимптомных женщин, от 5 до 50% среди женщин с бесплодием и от 5 до 21% среди женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу тазовой боли. Распространенность эндометриоза колеблется от 49% у пациенток с хронической тазовой болью до 75% у пациенток с тазовой болью, не поддающейся медикаментозному лечению [4].

Манифестация эндометриоза варьируется от поверхностных поражений брюшины, кист яичников (эндометриом) и глубокого инфильтративного эндометриоза до экстрагенитальных форм заболевания [7]. Более тяжелый эндометриоз в соответствии с повсеместно используемой пересмотренной классификацией стадий Американского общества репродуктивной медицины (revised American Society for Reproductive Medicine – rASRM) – стадии с I по IV – не коррелирует с тяжестью симптоматики, ответом на лечение или прогнозом [8]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств, подтверждающих обязательное прогрессирование эндометриозных поражений со временем. В исследованиях, изучавших повторные операции в популяции женщин, страдающих эндометриозом, заболевание прогрессировало в 29% случаев, регрессировало в 42% и не изменялось в 29%, в соответствии со стадиями rASRM; тяжесть симптоматики и частота рецидивов также не коррелировали со стадией [9]. Поскольку используемые на сегодняшний день системы классификации и стадирования эндометриоза не позволяют предоставить однозначные клинические алгоритмы для определения групп риска или прогноза [10], некоторые авторы утверждают, что семиотика эндометриоза должна включать формулировку «вероятный эндометриоз» [11, 12].

Неоднородность клинических проявлений у пациенток, страдающих эндометриозом очень высока. Женщины с заболеванием I стадии согласно rASRM могут испытывать выраженную болевую симптоматику, бесплодие или и то, и другое, в то время как эндометриоз IV стадии может протекать совершенно бессимптомно [10]. Тазовая боль, вызванная эндометриозом, по своей природе может быть воспалительной или невропатической, характеризоваться потенциальной сенсibilизацией центральной нервной системы, приводящей к персистирующей боли даже после удаления эндометриозных поражений [13–15]. Хроническая тазовая боль, не поддающаяся лечению традиционными методами, развивается примерно у 30% пациенток с эндометриозом [16]. Около 1/3 пациенток страдают бесплодием (примерно в 2 раза чаще, чем женщины без эндометриоза) [17].

Немногочисленные установленные факторы риска эндометриоза, появляющиеся по мере накопления исследований высокой степени доказательности, включают низкую массу тела при рождении, ранний возраст менархе, короткий менструальный цикл, низкий ин-

декс массы тела, низкое соотношение талии и бедер и низкий паритет [4]. Независимо от того, являются ли эти факторы причинами или следствием эндометриоза, интерпретировать их следует с максимальным пиететом, учитывая рудиментарные на сегодняшний день знания о этиопатогенезе заболевания и неспособность диагностировать его до появления симптомов.

Женщины с эндометриозом чаще, чем женщины без эндометриоза, имеют сопутствующие заболевания [4, 18]. Была установлена сильная связь между эндометриозом и риском светлоклеточного и эндометриозидного рака яичников (метааналитическое отношение шансов 1,42) [19]. В настоящее время это открытие имеет небольшое клиническое значение с точки зрения абсолютного пожизненного риска рака яичников (1,8% среди женщин с эндометриозом по сравнению с 1,3% в общей популяции женщин), однако более глубокое изучение данного аспекта в будущем может привести к идентификации субфенотипов эндометриоза, связанных с наиболее высоким риском развития рака яичников. Был установлен также повышенный риск развития меланомы, неходжкинской лимфомы, рака щитовидной железы и эндометрия, но с менее убедительными доказательствами [18]. Кроме того, недавний метаанализ показал высокий риск нескольких аутоиммунных заболеваний у женщин с эндометриозом, но большинство исследований были недостаточного качества [20]. В будущих исследованиях коморбидности следует оценить время возникновения заболеваний (относительно основной истории болезни женщины, страдающей эндометриозом), диагностические ошибки, коррелированные факторы риска и физиологические особенности, а также следует оценить методы лечения эндометриоза как медиаторы коморбидной заболеваемости.

Развитие эндометриоза связано с повсеместным параллельным взаимодействием эндокринных, иммунологических, провоспалительных и проангиогенных процессов [6]. Являются ли эти факторы причинными или просто представляют собой особенность патофизиологического процесса до сегодняшнего дня остается неясным. Ведущими теориями происхождения гетеротопической эндометриозидной ткани являются: ретроградная менструация, целомическая метаплазия, лимфогенное и ангиогенное метастазирование. Ретроградная менструация как причина развития эндометриоза неоднократно подтверждена исследованиями, показавшими повышенный риск развития заболевания у женщин с олигоменореей или ложной аменореей, а также клеточными исследованиями, отслеживающими происхождение соматических генетических мутаций, наблюдаемых при эндометриозидных поражениях, в том числе и в эутопическом эндометрии [4, 9, 21]. Неонатальное маточное кровотечение, содержащее эндометриальные стволовые клетки, может объяснить редкий пременоархальный эндометриоз [22]. Целомическая метаплазия – преобразование мезотелия брюшины в железистый эндометрий – была предложена как этиология у женщин с дефектами развития мюллерова про-

тока [23]. Лимфогенные и ангиогенные метастазы были предложены как ключевая причина возникновения экстрагенитального эндометриоза [24].

### Клинические проявления эндометриоза

Классические клинические проявления эндометриоза варьируются, как было описано выше, от бессимптомного и необъяснимого бесплодия до тяжелой дисменореи, диспареунии или хронической тазовой боли. Однако есть множество других, неклассических проявлений этого заболевания, в течение длительного времени не позволяющих поставить правильный диагноз. Неклассические клинические проявления можно подразделить на основные группы: ментальные, кишечные, урологические, неврологические и клинические проявления внетазового экстрагенитального эндометриоза.

### Ментальная симптоматика при эндометриозе

Множество исследований сообщали об установленной связи между эндометриозом и ментальными симптомами. Доказано, что эндометриоз ассоциирован с широким спектром ментальных расстройств, в частности с депрессией, тревогой, психологическим дистрессом и низким качеством жизни [25]. Согласно недавним исследованиям, депрессия и тревога являются наиболее частыми спутниками эндометриоза [26–33]. Пациентки с эндометриозом показывают более высокие показатели психотизма, интроверсии и тревожности по сравнению с женщинами с другими гинекологическими заболеваниями [24]. Кроме того, у пациенток с эндометриозом выше уровень соматизации заболевания, депрессии и фобической тревожности [32]. Те же авторы обнаружили, что женщины с эндометриозом характеризуются высоким уровнем тревожности и значительным снижением качества жизни [31]. Sepulcri Rde и do Amaral показали, что у 86,5% пациенток с эндометриозом обнаруживаются депрессивные симптомы, а у 87,5% – тревога и, что наиболее важно, они показали, что психиатрические симптомы, как и соматические, не имеют прямой корреляции со стадией эндометриоза [33]. Однако была установлена положительная корреляция возраста с депрессивными симптомами, в то время как не было установлено связи между возрастом и симптомами тревоги [25, 34].

В литературе имеется немного исследований о влиянии гормонального лечения эндометриоза на качество жизни и психологическое функционирование пострадавших женщин: A. Bergqvist и T. Theorell оценивали качество жизни и сопутствующие психические заболевания на выборке из женщин с эндометриозом до, во время и после гормонального лечения [35]. Они установили, что в результате гормональной терапии наблюдается значительное уменьшение выраженности ментальных симптомов, а ключевые состояния, влияющие на общее качество жизни пациенток (качество сна, тревожность и симптомы депрессии), продемонстрировали значительное улучшение после лечения [35]. Од-

нако при выборе терапии важно учитывать, что некоторые предрасполагающие сопутствующие психические заболевания могут повысить риск ментальных расстройств, ассоциированных с гормональной терапией эндометриоза [25].

### Желудочно-кишечные симптомы эндометриоза

Желудочно-кишечные симптомы, такие как боль в животе, ангионевротический отек кишечника, запор и диарея часто встречаются при эндометриозе и зачастую имеют тенденцию ухудшаться во время менструального цикла [36]. До сих пор нет единого мнения о связи между желудочно-кишечными симптомами и эндометриозом. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у женщин, страдающих эндометриозом любой локализации, связаны с патофизиологическими воспалительными процессами в нервной системе кишечника, нарушающими контроль мышечной и секреторной активности ЖКТ, репродуктивной системы и мочевыводящих путей [37]. В подобной сложной системе иннервации любой воспалительный процесс, инициированный в ЖКТ малого таза, может привести к нарушению функционирования окружающих органов и систем и наоборот [38, 39].

Была установлена связь между патофизиологическими процессами эндокринной системы и ЖКТ, в частности при изменениях концентраций половых гормонов. Уже несколько исследований продемонстрировали присутствие рецепторов к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ), лютеинизирующему и фолликулостимулирующему гормонам и иммунореактивных нейронов в кишечном тракте и других органах малого таза: это может объяснить изменение симптомов со стороны ЖКТ в зависимости от фазы менструального цикла и у здоровых пациенток, и при эндометриозе [40, 41]. Желудочно-кишечные симптомы при эндометриозе также ассоциированы с синдромом раздраженного кишечника (СРК) или расстройствами, подобными СРК [42].

В случае экстрагенитального эндометриоза, при котором гетеротопии инфильтрируют кишечник, вышеописанные симптомы встречаются часто и связаны с местным простагландин-опосредованным воспалением, механической кишечной непроходимостью и/или рецидивирующими микрокровоизлияниями [43–46]. Кишечник является наиболее частым локусом поражения экстрагенитальным эндометриозом [47, 48]. Было показано, что у каждой 10-й женщины, страдающей эндометриозом, выявляются глубокие поражения кишечника, инфильтрирующие не только серозную и субсерозную ткань, но и мышечный слой стенки кишечника [48–50].

Эндометриоз кишечника может вызывать функциональные симптомы раздражающего типа (например, диарею, спазмы, гематохезию, отхождение слизи), возникающие из-за циклического высвобождения медиаторов воспаления, и механических симптомов обструк-

тивного типа (например, запора и вздутия живота), вследствие формирования стриктур кишечника, а также ретракции фиброзной тканью. Более того, некоторые кишечные симптомы при эндометриозе ассоциированы со специфическими локусами поражения (например, циклическая дисхезия и тенезмы типичны для эндометриоза прямой кишки) [46, 52].

У пациенток с эндометриозом кишечника с тяжелыми окклюзионными и субокклюзионными симптомами нет альтернативы хирургическому вмешательству. Однако у многих женщин эндометриоз кишечника не вызывает явных препятствий для прохождения кала, и для них медикаментозное лечение может представлять собой терапевтическую альтернативу, особенно с учетом того, что резекция эндометриоидных поражений с открытием просвета кишечника может сопровождаться такими осложнениями, как несостоятельность швов, образование ректовагинальных фистул, стеноз анастомозов, атония мочевого пузыря и дисфункция кишечника, возникающая *de novo* [53–56].

Исследованиями показано, что рецепторы прогестерона экспрессируются не только в слизистой оболочке эктопии, но и в гладкомышечных волокнах эндометриоидных узелков, инфильтрирующих толстый кишечник [57]. Соответственно, следует ожидать воздействия гормональной терапии на два из трех компонентов инфильтрирующих эндометриоидных поражений. Кроме того, противовоспалительные свойства прогестагенов могут влиять на долгосрочное ремоделирование фиброза [58, 59]. F. Varga и соавт. лечили женщин с симптоматическими ректосигмовидными гетеротопиями пероральным диеногестом в суточной дозировке 2 мг. Средний объем гетеротопий, оцениваемый при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, уменьшился на 7,5% через 6 мес и на 22,5% через 12 мес, что снизило выраженность болевой симптоматики и способствовало восстановлению нормального функционирования кишечника [60].

### Урологические симптомы эндометриоза

Эндометриоз мочевыделительной системы встречается примерно у 1–5,5% женщин с эндометриозом: в 70–85% случаев поражается мочевой пузырь, в 9–23% случаев – мочеточник [61]. Почти у 90% пациенток эндометриоз мочеточника ассоциирован с эндометриозом других локализаций [62].

В то время как эндометриоз мочевого пузыря обычно имеет яркую клиническую симптоматику, до 50% пациенток с эндометриозом мочеточника не имеют специфических проявлений [63]. В большинстве случаев эндометриоз мочевого пузыря ассоциирован с такими урологическими симптомами, как частые позывы к мочеиспусканию, дизурия, гематурия и, реже, боль в мочевом пузыре и ложные позывы. Эти симптомы могут усиливаться во время менструации или иметь нециклическую форму [64]. Относительно эндометриоза мочеточника, авторы недавних исследований отмечают, что только 9–16% пациенток имеют урологиче-

ские симптомы [65–67]. В самом крупном исследовании наиболее частыми симптомами, о которых сообщали пациентки с эндометриозом мочеточника, были дисменорея и тазовая боль в 39–79% и 47–64% случаев соответственно [68–70]. У пациенток могут присутствовать неспецифические симптомы, такие как боль в боку или животе или макрогематурия [71]. Недавно было установлено, что циклическая гематурия, которая в прошлом считалась очень характерной для поражения мочеточника, присутствует лишь у 17% пациенток с эндометриозом мочеточника [72, 73]. Редкие проявления, о которых сообщается в литературе, включают анурию и почечную недостаточность у пациенток с единственными почками [74, 75] или необъяснимую гипертензию [76]. Степень выраженности симптомов слабо коррелирует со степенью обструкции, в то время как тяжелая непроходимость мочеточника, длительное время не диагностируемая, может привести к потере функции почки [71].

Что касается лечения, прогестагены и гормональные контрацептивы, содержащие диеногест, являются препаратами 1-й линии, будучи безопасными и эффективными при длительном применении для лечения боли у пациенток с урологическим эндометриозом, как и в случае любой другой локализации [77, 78]. Агонисты ГнРГ считаются терапией 2-й линии из-за потенциальных побочных эффектов, вызванных гипоэстрогенией, в то время как ингибиторы ароматазы могут быть назначены пациенткам, невосприимчивым к традиционным методам лечения в условиях научных исследований [79]. Стоит отметить, что медикаментозная терапия противопоказана в качестве лечения 1-й линии у пациенток с обструкцией мочеточника из-за риска прогрессирующего увеличения тяжести стеноза мочеточника и гидронефроза, что может привести к потере функции почек. Однако у пациенток, страдающих болями и другими симптомами с урологическим эндометриозом без обструкции, гормональная терапия может быть использована как терапия 1-й линии для контроля симптомов, при планировании хирургического вмешательства или для профилактики рецидива под контролем функции почек [78].

### Неврологические симптомы эндометриоза

Экстрагенитальный эндометриоз с поражением нервов встречается редко и может проявляться неврологическими симптомами, которые включают боль, мышечную слабость, недержание кишечника и мочевого пузыря, паралигию, слабость и парестезии [80–82]. Чаще всего эндометриоз затрагивает пояснично-крестцовые и крестцовые сплетения (до 57% неврологических локализаций) и седалищный нерв (39%) [83, 84]. Поражение других нервов описано в значительно меньшем количестве. Эндометриоз распространяется по нервам аналогично тому, как это происходит при раке тазовой локализации [82], т.е. от матки к пояснично-крестцовому сплетению вдоль тазовых вегетативных нервов, а затем дальше по периферии вдоль нервов или

проксимальнее спинномозговых нервов, или даже интрадурально.

Во многих случаях перинеурального распространения по вегетативным нервам пациентки обращаются с жалобой на тазовую боль. Еще в 1973 г. L. Roth продемонстрировал перинеуральное поражение нижнего подчревного сплетения из маточно-крестцовой связки [85]. Затем еще в нескольких других работах сообщалось об ассоциации между инфильтративными формами эндометриоза и поражением нервов [86–89]. M. Possover и соавт. показали, что глубокий инфильтративный ректовагинальный эндометриоз почти никогда не встречается без вовлечения по крайней мере одной маточно-крестцовой связки, т.е. структуры, несущей в себе основу иннервации матки. У 8% пациенток они наблюдали дальнейшее распространение эндометриоза вдоль тазовых нервов [90]. Вегетативная нервная система таза также может быть инфильтрирована путем прямого распространения эндометриоза из узлов аденомиоза [84].

Симптомы обычно циклически и возникают в результате кровоизлияний в эпинеурий и перинеурий, вызывая периодическое реактивное воспаление. Эти процессы могут привести к фиброзу и спайкам вокруг нервов и, в конечном итоге, к необратимому повреждению нервов. Таким образом, первоначально пациентки отмечают жалобы на циклическую боль, иррадиирующую по ходу пораженного нерва, которая постепенно усиливается и становится хронической. При осмотре до 20% пациенток также сообщают о слабости и 31% о потере чувствительности. Ведущим симптомом в случае инфильтрации седалищного нерва является циклический ишиас с болью в бедре, иррадиирующей в нижнюю конечность, которая встречается в 97% случаев [84, 91–93].

В 34% у пациенток с неврологической симптоматикой поражение ограничено нервом, в 21% эндометриоз не только инфильтрирует в нерв, но и выходит за его пределы, и в 45% сообщается о внешнем сдавливании нерва эндометриоидными гетеротопиями без какой-либо инвазии в нерв [80–82].

### **Клинические проявления внетазового экстрагенитального эндометриоза**

Эндометриоз внетазовой локализации может поражать абсолютно любые системы и органы женского организма, вызывая соответствующую симптоматику [94]. Внетазовые поражения, исторически считавшиеся редкими, неоднократно описаны в значительном количестве исследований, так что реальная заболеваемость может оказаться достаточно высокой. Сбор данных из историй болезни и отдельные исследования дают кумулятивную информацию, но не позволяют делать убедительные заявления относительно распространенности или этиопатогенеза. Исследования также ограничены отсутствием доступных данных для сравнительного анализа в отношении диагностических алгоритмов и результатов медикаментозного и хирургического лечения подобных поражений.

По сообщениям, из-за внетазового расположения, клиницисты редко подозревают эндометриоз (лишь в 39% случаев), и большинство пациенток наблюдаются у специалистов не гинекологов (84%). Абдоминальный и грудной эндометриоз, в частности паховый, пупочный и диафрагмальный эндометриоз, составляли большинство случаев, выявленных в обзорах и метаанализах [94]. В литературе по общей хирургии у 7,3% пациенток, перенесших операцию по удалению паховой грыжи, отмечен паховый эндометриоз [95]. Эндометриоз брюшной полости можно разделить на париетальный (ПЭ) и висцеральный (ВЭ). Пупок, мышцы брюшной стенки и промежность могут быть поражены первичным ПЭ. По сравнению с ПЭ, было зарегистрировано значительно меньшее количество случаев ВЭ с вовлечением различных органов брюшной полости – печени, почек и поджелудочной железы, и значительная часть пациенток с ВЭ имели сопутствующий тазовый эндометриоз (62%) [94]. Поэтому при обнаружении пациентки с ВЭ следует проводить тщательное обследование органов малого таза.

Экстратазовый эндометриоз брюшной, грудной и отдаленных локализаций преимущественно встречается у пациенток репродуктивного возраста, особенно в возрасте от 30 до 40 лет. Реже сообщается о случаях у женщин в период менопаузы, в основном с висцеральным (9 пациенток с эндометриозом печени), внетазовым и кожным поражением (1 пациентка с дорсальным эндометриозом кожи) [94]. Клиническая картина варьирует в зависимости от топографического участка поражения: ощущение инородного тела, циклические кровотечения и боль – при абдоминальном эндометриозе, пневмоторакс и боль в груди – для грудного отдела, циклическая мышечная боль и неврологические симптомы – у пациенток с внетазовыми поражением мышц и нервов.

Диагноз грудного эндометриоза сложен и во многом зависит от клинической симптоматики [96]. Пациентки с подозрительными симптомами или подтвержденным тазовым эндометриозом с жалобами на симптомы в области органов дыхания должны заставить гинеколога задуматься о возможном эндометриоидном поражении грудной клетки. На сегодняшний день описан синдром торакального эндометриоза, который включает несколько ключевых клинических проявлений [97]. По данным различных авторов, основными симптомами в порядке частоты их встречаемости являются: менструальный пневмоторакс, внеменструальный пневмоторакс, менструальная боль в груди, плевральный выпот, гемоторакс и менструальное кровохарканье. Хотя большинство симптомов однозначно связаны с менструацией, возможны и внеменструальные проявления, либо когда естественное течение болезни развивается в сторону прогрессирующего клинического ухудшения (боль в груди сохраняется в течение многих месяцев), либо когда возникают значительные анатомические изменения, например в случае диафрагмальной грыжи [98].

В большинстве случаев внетазового эндометриоза рекомендовано хирургическое лечение, которое варьируется от абляции до частичной или полной резекции в сочетании с двусторонней овариэктомией. Операции с полным иссечением поверхностных поражений ПЭ были выполнены в 97% зарегистрированных случаев без каких-либо сообщений о последующих осложнениях и с низкой частотой рецидивов (5–15%) [99–109]. В отличие от пациенток с ПЭ, у пациенток с ВЭ чаще отмечаются серьезные осложнения и рецидивы [110, 111].

Препаратом выбора для гормонального лечения эндометриоза, в том числе с неклассической симптоматикой, служит диеногест. Диеногест – это пероральный прогестин, который был специально разработан и изучен для лечения эндометриоза [14]. В исследованиях диеногест продемонстрировал мощное прогестагенное влияние в сочетании с умеренным эстроген-супрессивным действием, а также противовоспалительный, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты, которые обеспечивают эффективное торможение роста эндометриоидных гетеротопий. Он не вызывает метаболического дисбаланса, а лечение может быть назначено в виде непрерывной схемы [112]. Доказательства подтверждают сравнимую эффективность диеногеста с агонистами ГнРГ в борьбе с любыми симптомами, связанными с эндометриозом, в то же время исключая нежелательные гипоэстрогенные побочные эффекты [113]. Диеногест в дозировке 2 мг был одобрен в большинстве стран для лечения эндометриоза после демонстрации эффективности у пациенток за счет уменьшения дисменореи, предменструальной боли, диспареунии и диффузной тазовой боли, связанной с эндометриозом, а также уменьшения продолжительности менструального кровотечения и уменьшения размера эндометриом [114–118]. Диеногест в дозировке 2 мг/сут был дополнительно исследован в гетерогенных популяциях, дав подтверждение первоначальным наблюдениям относительно эффективности и безопасности длительного лечения эндометриоза [114–120]. Уже более 1 года на российском фармакологическом

рынке удерживает мощную позицию новый вариант диеногеста под названием Зафрилл® (Гедеон Рихтер). Этот препарат характеризуется высоким уровнем биоэквивалентности по всем фармакинетическим параметрам, достигающей 95–99%, хорошей степенью очистки, удобной упаковкой. Хороший профиль безопасности и переносимости Зафриллы обеспечивает высокую комплаентность лекарства.

## Заключение

Большое количество исследований, упомянутых в этом обзоре, демонстрирует, что неклассические проявления эндометриоза возникают не так уж и редко. Однако разработка алгоритмов диагностики и лечения, основанных на фактических доказательных данных, остается затруднительной, учитывая низкую распространенность и ограниченное качество исследований, доступных в литературе. На данный момент своевременная диагностика и правильный подбор лечения эндометриоза с неклассическими клиническими проявлениями требует от клинициста повышенного уровня осведомленности об этом заболевании, его патогенезе и этиологии. Кроме того, поскольку пациентки часто сначала обращаются в негинекологические службы, многопрофильное сотрудничество имеет решающее значение для оптимизации результатов лечения пациенток.

В заключение, стоит отметить, что множество проспективных исследований с привлечением большого числа испытуемых с эндометриозом различной локализации подтверждает, что диеногест безопасен и эффективен для лечения эндометриоза у пациенток, имеющих показания к гормональной терапии. Было доказано, что продолжительное применение диеногеста приводит к постепенному улучшению всех симптомов, ассоциированных с эндометриозом.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Orazov M.P., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2017; 15 (8–9): 24–7. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Treatment efficacy in patients with pelvic pain caused by external genital endometriosis. *Trudnyi patsient*. 2017; 15 (8–9): 24–7 (in Russian).]
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; 27: 1292–9.
- Shah DK, Moravek MB, Vahratian A et al. Public perceptions of endometriosis: perspectives from both genders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 646–50.
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 51: 1–15.
- The World Bank. Population ages 15–64 (% of population). 2017. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.1564.TO.ZS>
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220 (4): 354.e1–354.e12
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 9.
- Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod* 2015; 30: 2427–38.
- Hans Evers J.L.H. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod* 2013; 28: 2023.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32: 315–24.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220 (4): 354.e1–354.e12.
- Holt VL, Weiss NS. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. *Epidemiology* 2000; 11: 654–9.

13. Carey ET, Till SR, As-Sanie S. Pharmacological management of chronic pelvic pain in women. *Drugs* 2017; 77: 285–301.
14. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005; 308: 1587–9.
15. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J Pain* 2016; 17: 1–13.
16. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, et al. Motor cortex excitability and BDNF levels in chronic musculoskeletal pain according to structural pathology. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 357
17. Prescott J, Farland LV, Tobias DK et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016; 31: 1475–82.
18. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015; 21: 500–16.
19. Wang C, Liang Z, Liu X et al. The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (11): E1138.
20. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 486–503.
21. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018; 24: 1777–89.
22. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of earlyonset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014; 20: 591–8.
23. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by re-viewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 214–8.
24. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* 2015; 92: 64.
25. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (11): 1006–15.
26. Friedl F, Riedl D, Fessler S et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (6): 1393–9.
27. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AM, Laganà AS. Impact of endometriosis on quality of life and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2016. DOI: 10.1080/0167482X.2016.1244185
28. Vitale SG, Petrosino B, La Rosa VL et al. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38 (12): 1079–80.
29. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ et al. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod* 2016; 31 (11): 2577–86.
30. Chen LC, Hsu JW, Huang KL et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J Affect Disord* 2016; 190: 282–5.
31. Laganà AS, La Rosa V, Petrosino B, Vitale SG. Comment on “Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study”. *J Affect Disord* 2017; 208: 672–3.
32. Laganà AS, Condemi I, Retto G et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 30–3.
33. Cavaggioni G, Lia C, Resta S et al. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 786830.
34. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142 (1): 53–6.
35. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80 (7): 628–37.
36. Maroun P, Cooper MJ, Reid GD, Keirse MJ. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 411–4.
37. Mathias JR, Franklin R, Quast DC et al. Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: New insights. *Fertil Steril* 1998; 70: 81–8.
38. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005; 308: 1587–9.
39. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum. Reprod* 2006; 21: 782–7.
40. Sand E, Bergvall M, Ekblad E et al. Expression and distribution of GnRH, LH, and FSH and their receptors in gastrointestinal tract of man and rat. *Regul Pept* 2013; 187: 24–8.
41. Ohlsson B. Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Physiological and Pathophysiological Roles in Relation to the Structure and Function of the Gastrointestinal Tract. *Eur Surg Res* 2016; 57: 22–33.
42. Lea R, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome or endometriosis, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1131–3.
43. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E et al. Bowel endometriosis: Presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 461–0.
44. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 719–26.
45. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: Findings from a national case-control study – Part 2. *BJOG* 2008; 115: 1392–6.
46. Roman H, Ness J, Suciú N et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012; 27 (12): 3440–9. DOI: 10.1093/humrep/des322
47. Chapron C, Chopin N, Borghese B et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical. *Distribution* 2006; 21: 1839e45.
48. Vercellini P, Chapron C, Fedele L et al. Evidence for asymmetric distribution of lower intestinal tract endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 1213e7.
49. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T et al. Deep endometriosis in ~ filtering the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 329e39.
50. Nezhad C, Li A, Falik R, Copeland D et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 549e62.
51. Vercellini P. Endometriosis: what a pain it is. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15:251e61.
52. Roman H, Ness J, Suciú N et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012; 27: 3440e9.
53. Roman H, Vassilief M, Tuech JJ et al. Postoperative digestive function after radical versus conservative surgical philosophy for deep endometriosis infiltrating the rectum. *Fertil Steril* 2013; 99.
54. Roman H, Bridoux V, Tuech JJ et al. Bowel dysfunction before and after surgery for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 524e30.
55. Balla A, Quaresima S, Subiela JD et al. Outcomes after rectosigmoid resection for endometriosis: a systematic literature review. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 835e47.
56. Ferrero S, Stabellini C, Barra F et al. Bowel resection for intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.008
57. Noel JC, Chapron C, Bucella D et al. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 1774e7.
58. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017; 107: 533e6.
59. Vigano P, Candiani M, Monno A, et al. Time to redefine endometriosis including its profibrotic nature. *Hum Reprod* 2018; 33: 347e52.
60. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Long-term administration of dienogest for the treatment of pain and intestinal symptoms in patients with rectosigmoid endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9: 154.
61. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L et al. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64: 830–42.
62. Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N et al. Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. *Hum Reprod* 2015; 30: 833–9.
63. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M et al. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treat-

- ment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur Urol* 2017; 71: 790–807.
64. Abrao MS, Dias Jr JA, Bellelis P et al. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril* 2009; 91: 1662–7.
  65. Frenna V, Santos L, Ohana E et al. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: our experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 169–71.
  66. Soriano D, Schonman R, Nadu A et al. Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long-term outcome data and treatment algorithm. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 483–8.
  67. Knabben L, Imboden S, Fellmann B et al. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril* 2015; 103: 147–52.
  68. Uccella S, Cromi A, Casarin J et al. Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes. *Fertil Steril* 2014; 102: 160–2.
  69. Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N et al. Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. *Hum Reprod* 2015; 30: 833–9.
  70. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G et al. Total laparoscopic ureteroneocystostomy for ureteral endometriosis: a single-center experience of 160 consecutive patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2018. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.031
  71. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A et al. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000; 107: 559–61.
  72. Abrao MS, Dias JA Jr, Bellelis P et al. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril* 2009; 91: 1662–7.
  73. Perez-Utrilla Perez M, Aguilera Bazan A, Alonso Dorrego JM et al. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology* 2009; 73: 47–51.
  74. Kyriakidis A, Pappas I. Ureteral endometriosis in a female patient presenting with single-kidney anuria. *Eur Urol* 1995; 28: 175–6.
  75. Gagnon RF, Arsenault D, Pichette V, Tanguay S. Acute renal failure in a young woman with endometriosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1499–502.
  76. Davis OK, Schiff I. Endometriosis with unilateral ureteral obstruction and hypertension. A case report. *J Reprod Med* 1988; 33: 470–2.
  77. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 399–415.
  78. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1109–25.
  79. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril* 2015; 104: 771–92.
  80. Descamps P, Cottier JP, Barre I et al. Endometriosis of the sciatic nerve: case report demonstrating the value of MR imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58 (2): 199–202.
  81. Reddy S, Porter D, Patton JT et al. Endometriosis of the superior gluteal nerve. *Skeletal Radiol* 2007; 36 (9): 879–83.
  82. Siquara de Sousa AC, Capek S, Howe BM et al. Magnetic resonance imaging evidence for perineural spread of endometriosis to the lumbosacral plexus: report of 2 cases. *Neurosurg Focus* 2015; 39 (3): E15.
  83. Moura Filho JP, Leão RV, Horvat N et al. What abdominal radiologists should know about extragenital endometriosis-associated neuropathy. *Abdom Radiol NY* 2020; 45 (6): 1818–28.
  84. Siquara De Sousa AC, Capek S, Amrami KK, Spinner RJ. Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. *Clin Anat* 2015; 28 (8): 1029–38.
  85. Roth LM. Endometriosis with perineural involvement. *Am J Clin Pathol* 1973; 59: 807–9.
  86. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1336–43.
  87. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V et al. Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 112–7.
  88. Anaf V, Simon P, El Nakadi I et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15: 1744–50.
  89. Anaf V, Simon P, El Nakadi I et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1895–1900.
  90. Possover M, Rhiem K, Chiantera V. The “neurologic hypothesis”: A new concept in the pathogenesis of the endometriosis? *Gynecological Surgery* 2005; 2:107–11.
  91. Mannan K, Altaf F, Maniar S et al. Cyclical sciatica: endometriosis of the sciatic nerve. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90 (1): 98–101.
  92. Papapietro N, Gulino G, Zobel BB et al. Cyclic sciatica related to an extrapelvic endometriosis of the sciatic nerve: new concepts in surgical therapy. *J Spinal Disord Tech* 2002 15 (5): 436–9.
  93. Yekeler E, Kumbasar B, Tunaci A et al. Cyclic sciatica caused by infiltrative endometriosis: mRI findings. *Skeletal Radiol* 2004; 33 (3): 165–8.
  94. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC et al. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 373–89. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.004
  95. Miyazaki K. Inguinal endometriosis: A retrospective study. *Hernia* 2017; 21 (1): S99.
  96. Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G et al. Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. *Hum Reprod* 2011; 26 (9): 2322–9.
  97. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis – related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respiratory Critical Care Med* 2007; 176 (10): 1048–53.
  98. Haga T, Kataoka H, Ebana H et al. Thoracic endometriosis-related pneumothorax distinguished from primary spontaneous pneumothorax in females. *Lung* 2014; 192 (4): 583–7.
  99. Dutta P, Bhat MH, Bhansali A, Kumar V. A young women with endometriosis of kidney. *Saudi Med J* 2006; 27 (2): 244–6.
  100. Cheng CH, Kuo HC, Su B. Endometriosis in a kidney with focal xanthogranulomatous pyelonephritis and a perinephric abscess. *BMC Research Notes* 2015; 8: 591.
  101. Jiang YH, Kuo HC, Hsu YH. Renal endometriosis mimicking an angiomyolipoma. *Urol Sci* 2013; 24 (1): 24–6.
  102. Badri AV, Jennings R, Patel P, Eun DD. Renal Endometriosis: The Case of an Endometrial Implant Mimicking a Renal Mass. *J Endourology Case Reports* 2018; 4 (1): 176–8.
  103. Goldsmith PJ, Ahmad N, Dasgupta D et al. Case hepatic endometriosis: a continuing diagnostic dilemma. *HPB Surgery* 2009; 2009: 407206.
  104. Hsu M, Terris B, Wu TT et al. Endometrial cysts within the liver: A rare entity and its differential diagnosis with mucinous cystic neoplasms of the liver. *Human Pathology* 2014; 45 (4): 761–7.
  105. De Riggi MA, Fusco F, Marino G, Izzo A. Giant endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature. *Il Giornale Di Chirurgia* 2016; 37 (2): 79–83.
  106. Inal M, Biçakçı K, Soyupak S et al. Hepatic endometrioma: A case report and review of the literature. *Eur Radiol* 2000; 10 (3): 431–4.
  107. Nezhat C, Kazerooni T, Berker B et al. Laparoscopic management of hepatic endometriosis: Report of two cases and review of the literature. *J Minimally Invasive Gynecol* 2005; 12 (3): 196–200.
  108. Girlanda R, Howard ER, Heaton ND. Peri-hepatic endometriosis. *Int J Gynecol Obstetric* 2005; 88 (3): 338–9.
  109. Theodosopoulos T, Yiallourou AI, Hatzipappas J et al. Right-shoulder pain: An unusual sign of hepatic endometriosis. *J Gynecol Surgery* 2014; 30 (6): 383–5.
  110. Khan AW, Craig M, Jarmulowicz M, Davidson BR. Liver tumours due to endometriosis and endometrial stromal sarcoma. *HPB* 2002; 4 (1): 43–5.
  111. Özgür E, Günay M, Ergelen R, Dulundu E et al. Polypoid endometriosis of the extrahepatic bile duct, mimicking Klatskin tumour. *Virchows Archiv* 2017; 471 (1): S129.
  112. Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6 (1): 5–15. DOI: 10.1586/eog.10.71
  113. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (3): 523–9. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6
  114. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108 (1): 21–5.

115. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 633–41.
116. Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (1): 167–73.
117. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151 (2): 193–8.
118. Bayer: Visanne – summary of product characteristics (SPC). Accessed 8 Oct 2018.
119. Ebert AD, Dong L, Merz M et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30 (5): 560–7.
120. Lang J, Yu Q, Zhang S et al. Dienogest for treatment of endometriosis in Chinese women: a placebo-controlled, randomized, double-blind phase 3 study. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27 (2): 148–55.
- 

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Mekan R. Orazov** – Full Prof., D. Sci. (Med.), People’s Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

**Орехов Роман Евгеньевич** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

**Roman E. Orekhov** – Assistant, People’s Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.08.2021



# Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека (клинический разбор)

Т.В. Клинышкова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
klin\_tatyana@mail.ru

## Аннотация

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) является наиболее актуальной темой в цервикологии ввиду риска прогрессирования в рак шейки матки и его омоложением в последние годы. Взаимосвязь предрака с вирусом папилломы человека расширяет диапазон обследования при CIN. Приведен клинический пример ведения пациентки с CIN I. Представлена значимость факторов риска ВПЧ-инфекции и возможность прогрессирования CIN I, что привело к изменению намеченного плана ведения. Рассматриваются современные подходы к диагностике и ведению пациенток с CIN I, включая возможности иммуноморфологии.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, жидкостная цитология, иммуноцитохимическое исследование, p16/Ki-67.

**Для цитирования:** Клинышкова Т.В. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека (клинический разбор). Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 33–36. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00014

## Cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus (clinical analysis)

Tatiana V. Klinyshkova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
klin\_tatyana@mail.ru

## Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the most relevant topic in cervicology due to the risk of progression to cervical cancer and its rejuvenation. The relationship of precancer with human papillomavirus (HPV) expands the range of examination in CIN. A clinical example of the management of a patient with CIN I is given. The significance of HPV infection risk factors and the possibility of CIN I progression, which led to a change in the planned management plan, is presented. Modern approaches to the diagnosis and management of patients with CIN I, including the possibilities of immunomorphology, are considered.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, liquid cytology, immunocytological examination, p16/Ki-67.

**For citation:** Klinyshkova T.V. Cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus (clinical analysis). Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 33–36. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00014

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) является наиболее актуальной темой в цервикологии ввиду риска прогрессирования в рак шейки матки (РШМ) и его омоложением в последние годы. Последнее десятилетие характеризуется ежегодным увеличением числа пациенток, страдающих РШМ [1]. Заболеваемость РШМ на протяжении нескольких лет находится на 2-й позиции после рака тела матки в структуре раков гениталий в стране [2].

CIN этиологически взаимосвязана с папилломавирусной инфекцией или вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ ВР). В связи с этим актуальным является как совершенствование методов диагностики цервикальной папилломавирусной инфекции, так и своевременное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированным предраком.

## Клинический пример

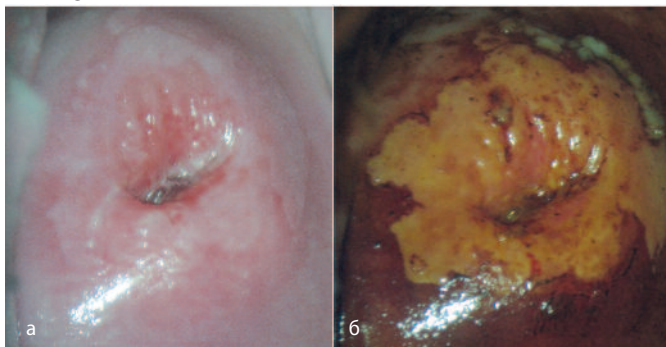
Пациентка 26 лет обратилась на прием с профилактической целью.

**Из анамнеза:** менструальная функция не нарушена; половая жизнь с 15 лет, курит; имела хламидийную инфекцию, лечение с выздоровлением; дважды бактериальный вагиноз на протяжении последних 2 лет. В репродуктивном анамнезе один медицинский аборт без осложнений в 19 лет. Не в браке. Репродуктивных планов в ближайшее время не имеет.

По данным осмотра наружных гениталий и периаанальной области патология не выявлена. В зеркалах слизистая влагалища обычной окраски, выявлена гиперемия шейки матки, тело матки и придатки не увеличены, безболезненны. Выделения светлые, умеренные.

Лабораторная диагностика: микроскопия мазков влагалищного отделяемого, цервикального канала и уретры в пределах нормы; жидкостная цитология шейки матки – LSIL (низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения); ВПЧ-тест на 14 типов Hybrid Capture – ВПЧ тип 58 (вирусная нагрузка  $4,2 \times 10^3$  копий/100 тыс. клеток).

Рис. 1. Кольпотофотограмма. Зона трансформации 1-го типа. Аномальная кольпоскопическая картина 1-й степени: тонкий АБЭ, мозаика; а – проба с уксусом, б – проба Шиллера.  
Fig. 1. Colpophotogram. Type 1 transformation zone. Grade 1 abnormality in colposcopy: thin acetowhite epithelium, mosaic; a – vinegar test, b – Schiller's test.



С учетом результата аномального цитологического мазка на фоне ВПЧ ВР выполнена расширенная кольпоскопия. Заключение: зона трансформации 1-го типа, аномальная кольпоскопическая картина 1-й степени (тонкий ацетобелый эпителий – АБЭ, очаги мозаики); рис. 1. Выполнена прицельная биопсия шейки матки. Результат гистологического исследования – CIN I.

**Клинический диагноз:** CIN I, ассоциированная с ВПЧ (тип 58).

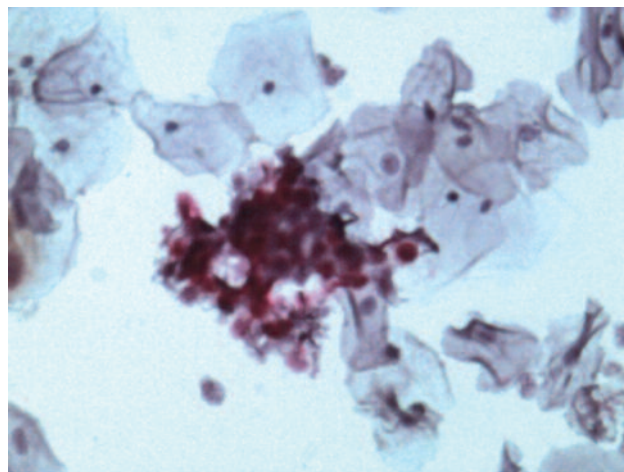
В соответствии с полученными данными была запланирована выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки до 18 мес. Последующее обследование выполнялось каждые 6 мес. При **первом цитологическом контроле** (через 6 мес) – ASCUS (атипические клетки плоского эпителия неясного значения). Через 6 мес обратилась с жалобами на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом. В зеркалах – обильные гомогенные светлые выделения, шейка матки гиперемирована вокруг зева. Тело матки и придатки не увеличены, безболезненны. В мазке на микроскопию – лейкоциты 2–3 (U), 10–15 (C), 15–20 в поле зрения (V); ключевые клетки. pH=6,0.

**Клинический диагноз:** рецидивирующий бактериальный вагиноз. CIN I, ассоциированная с ВПЧ ВР (тип 58).

Назначено местное двухэтапное лечение: клиндамицин 2% по 5,0 вагинально ежедневно 7 дней, Лактожиналь по 1 капсуле в день 14 дней. После клинического выздоровления по поводу бактериального вагиноза, подтвержденного отсутствием критериев Amsel, проведен **второй цитологический контроль**, результат – LSIL, койлоциты. Рекомендовано провести ВПЧ-тест, который был выполнен спустя 4 мес. Результат: ВПЧ 16 (вирусная нагрузка  $3,9 \times 10^2$  копий/100 тыс. клеток) и ВПЧ 58 (вирусная нагрузка  $6,2 \times 10^3$  копий/100 тыс. клеток).

С учетом изменившейся картины по ВПЧ ВР, отсутствия регрессии LSIL при длительности наблюдения более 17 мес проведено иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование цервикального мазка (рис. 2). Результат ИЦХ-исследования – коэкспрессия p16/Ki-67. Повторная кольпоскопия – тонкий АБЭ с очагами плотного,

Рис. 2. Коэкспрессия p16/ Ki-67, установленная в результате ИЦХ-исследования. CINtec PLUS positive. BD SurePath, LSIL×200. Примечание. Красное окрашивание – Ki-67, коричневое – p16.  
Fig. 2. Co-expression of p16/ Ki-67 identified by immunocytochemistry. CINtec PLUS positive. BD SurePath, LSIL×200. Note. Red stain – Ki-67, brown stain – p16.



мозаика. Выполнена биопсия, результат патологоанатомического исследования – CIN II.

**Клинический диагноз:** персистирующая форма сочетанной папилломавирусной инфекции. Прогрессирование CIN I. CIN II, ассоциированная с ВПЧ ВР (типы 16, 58).

Учитывая расхождение данных цитологии, кольпоскопии и гистологического исследования выбрана активная тактика в объеме радиоволновой эксцизии шейки матки в сочетании с противовирусным лечением: изопринозин внутрь по 1000 мг 3 раз в день в течение 10 дней, после отторжения струпа – Панавир вагинально №10. Результат гистологического исследования цервикального фрагмента CIN II совпал с данными биопсии. Через 6 мес после лечения получены следующие результаты обследования: жидкостная цитология – NILM (негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности), ВПЧ-тест – отрицательно.

## Обсуждение

Пациентка исходно имела факторы риска CIN: раннее начало половой жизни, инфекции, передаваемые половым путем (хламидийная инфекция), бактериальный вагиноз, курение, промискуитет. Обращает внимание отсутствие цитологического скрининга шейки матки до момента обращения. **Цервикальный цитологический скрининг** показан начиная с 21 года до 65 лет. В то же время проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки рекомендуется при обращении пациентки менее 21 года при половой жизни более 3 лет. В возрасте 21–29 лет цитологическое исследование микропрепарата шейки матки проводится не реже 1 раза в 3 года. В возрасте 30–65 лет цитологическое исследование рекомендуется не реже 1 раза в 5 лет.

Результаты цитологического исследования атипичии многослойного плоского эпителия:

NILM – негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности;

ASCUS – атипические клетки плоского эпителия неясного значения;

ASC-H – атипические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL;

LSIL – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения;

HSIL – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения.

Выявление аномального цитологического мазка (LSIL в данном случае) – основание для ВПЧ-теста.

**ВПЧ-тестирование** рекомендуется при атипических результатах цитологических мазков, включая ASCUS, ASC-H, LSIL, AGC, AIS (по классификации Bethesda, 2015 г.), в то время как при HSIL необходимо провести срочную кольпоскопию. ВПЧ-тестирование целесообразно проводить всем женщинам в качестве скринингового метода с 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test).

В соответствии с полученными данными у 26-летней нерожавшей с CIN I, была запланирована **выжидательная тактика** с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 мес в виде цитологического контроля 1 раз в 6 мес и ВПЧ-тестирования 1 раз в 12 мес. Данный подход регламентирован действующими клиническими рекомендациями. В основе разработанной тактики лежит вероятность спонтанной элиминации ВПЧ при CIN I и регресс заболевания. Результаты регрессии описаны даже при CIN II: 44,1% поражений регрессировали без лечения в течение 12 мес наблюдения [3]. Вероятность спонтанной регрессии CIN II зависит от возраста. У женщин до 25 лет она наблюдается чаще – до 62% случаев за 8 мес [4].

Важно соблюдать последовательность алгоритма обследования при выборе выжидательной тактики. В данном примере контрольный ВПЧ-тест проведен через 16 мес вместо 12 мес. С учетом выявленной коинфекции ВПЧ ВР (типы 16, 58) на фоне LSIL без регрессии и длительности наблюдения 17,5 мес выполнено ИЦХ-исследование, установившее коэкспрессию р16/Кi-67, что побудило заподозрить прогрессирование процесса. Данный результат согласуется с данными последующего гистологического исследования (CIN II), несмотря на цитологическое заключение LSIL, соответствующее CIN I. К факторам, ускоряющим прогрессирование CIN, можно отнести бактериальный вагиноз на фоне ВПЧ, который рецидивировал у пациентки через 1 год от начала наблюдения. Один из последних мета-анализов подтверждает взаимосвязь ВПЧ-инфекции с бактериальным вагинозом (относительный риск – ОР 2,57, 95% доверительный интервал – ДИ 1,78–3,71,  $p < 0,05$ ), *Chlamydia trachomatis* (ОР 3,16, 95% ДИ 2,55–3,90,  $p < 0,05$ ) и *Ureaplasma urealyticum* (ОР 1,35, 95% ДИ 1,20–1,51,  $p < 0,05$ ). Наряду с этим, статистически значимо подтверждена связь бактериального вагиноза не только с ВПЧ-инфекцией, но и с CIN (ОР 1,56, 95% ДИ 1,21–2,00,  $p < 0,05$ ) [5].

**ИЦХ-исследование** является дополнительным морфологическим методом. Положительная экспрессия р16 и Кi67 при ASCUS, ASC-H и LSIL предполагает большую вероятность наличия HSIL, что нашло отражение в клинических рекомендациях. В настоящее время ИЦХ-исследование рекомендуется для выбора тактики при ASCUS и LSIL. Клиническая интерпретация теста двойного окрашивания р16/Кi-67 (белок контроля клеточного цикла и белок клеточной пролиферации соответственно) имеет следующее значение. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии р16 возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия. Оценка уровня пролиферативного потенциала эпителия шейки матки на основании одновременного изучения экспрессии двух маркеров р16/Кi-67 позволяет прогнозировать течение папилломавирусной инфекции. При отсутствии экспрессии вероятность прогрессирования CIN I низкая, при положительном тесте – риск возрастает. По нашим данным, при CIN I частота коэкспрессии р16/Кi-67 в эпителиальных клетках в сравнении с женщинами без цервикальной патологии не имеет различий, однако случаи позитивного теста двойного окрашивания встречаются в каждом десятом случае (Клинышкова Т.В., 2021 в печати). Соответственно и тактика ведения таких пациенток должна быть скорректирована, поскольку выжидательная тактика на протяжении 24 мес представляет риск трансформации CIN I в CIN II еще до отведенного срока обследования в соответствие с алгоритмом.

По мнению С. Areán-Cuns и соавт., двойное окрашивание для р16/Кi-67 является более специфичным тестом, чем цитология для сортировки ВПЧ-позитивных женщин. Тест на р16/Кi67 обнаруживал двукратное преимущество в подтверждении CIN и рака в сравнении с цитологией по результатам исследования ВПЧ-позитивных пациенток [6]. Появились также доказательства преимущества оценки р16/Кi-67 для детекции CIN II+/CINIII+ в сравнении с ВПЧ ВР – тестом среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASC-US или LSIL [7].

ИЦХ-исследование целесообразно было сделать ранее, при повторном выявлении LSIL (2-й цитологический контроль). Наличие позитивного теста двойного окрашивания диктует целесообразность активной тактики ведения, учитывая риск прогрессирования CIN I. **Объем хирургического лечения** у нерожавшей выбран правильно, поскольку аблативные методы приемлемы только при CIN I. В действующих клинических рекомендациях 2020 г. и Национальном руководстве «Гинекология» отмечено, что хирургическое лечение показано при CIN II р16 позитивных. Динамическое наблюдение допустимо у женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при р16 – негативном результате иммуногистохимии с использованием цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. В случае отсутствия регресса – активная тактика (экцизия шейки матки). Медикаментозное лечение имму-

нотропными препаратами ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN, патогенетически оправдано в качестве дополнения к эксцизионному лечению. В качестве медикаментозного компонента лечения возможно применение препаратов изопринозин, гроприносин, аллокин, панавир и др. [8–11]. Опыт применения изопринозина при CIN II свидетельствует о повышении эффективности лечения в 1,4 раза и элиминации ВПЧ (86,7%) в сравнении с традиционным лечением (без противовирусного компонента) ( $p < 0,05$ ) [9].

### Заключение

Лечение CIN, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, требует индивидуального подхода с учетом стадии заболевания и факторов риска. На клиническом примере показана значимость факторов риска ВПЧ-инфекции и возможность прогрессирования в CIN II, что привело к изменению намеченного плана ведения. Наряду с тра-

диционными методами диагностики внедрение в клиническую практику иммуноморфологических методов исследования позволяет своевременно разрабатывать наиболее рациональную тактику ведения при CIN. Отсутствие маркеров пролиферативной активности эпителия шейки матки при CIN I допускает возможность консервативного подхода, в то же время наличие экспрессии маркеров (p16-позитивный результат иммуногистохимии, p16/Ki-67-позитивный результат иммуноцитохимии) диктует целесообразность активной тактики ведения, учитывая риск прогрессирования CIN I. Ведение пациентов с CIN, включая объем, кратность обследования и вариант лечения, должно соответствовать клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2020. [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 g. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMITS radiologii, 2020 (in Russian).]
2. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 102–8. [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buian M.S. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3: 102–8 (in Russian).]
3. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010; 30 (6): 2319–23.
4. McAllum B, Sykes PHN, Sadler L et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (5): 478.e1-7.
5. Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer* 2019; 14: 29. eCollection 2019.
6. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch* 2018; 473 (5): 599–606.
7. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127 (3): 169–80.
8. Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология* 2018; 4: 29–34. [Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Vliianie inozin pranobeksa na ekspressiiu p16, Ki67 u bol'nykh s VPCh-assotsiirovannyimi tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami. *Ginekologiya* 2018; 4: 29–34 (in Russian).]
9. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Гинекология* 2012; 4 (14): 23–6. [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Turchaninov D.V. Rezul'taty lecheniia bol'nykh s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami vysokoi stepeni tiazhesti, assotsiirovannyimi s virusom papillomy cheloveka. *Ginekologiya* 2012; 4 (14): 23–6 (in Russian).]
10. Довлетханова Э.П., Прилепская В.Н., Летуновская А.Б. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 26: 20–3. [Dovletkhanova E.P., Prilepskaia V.N., Letunovskaia A.B. Effektivnost' i priemlemost' lecheniia VPCh-assotsiirovannykh zaboolevaniï sheiki matki s primeneniem nespetsificheskogo protivovirusnogo preparata rastitel'nogo proiskhozhdeniia. *Effektivnaia farmakoterapiia* 2018; 26: 20–3 (in Russian).]
11. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Сеницына О.В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 1 (16): 46–54. [Podzolkova N.M., Sozaeva L.G., Sinityna O.V. Ekstszionnye vmeshatel'stva pri VPCh-assotsiirovannykh zaboolevaniakh sheiki matki: osobennosti predoperatsionnoi podgotovki i posleoperatsionnogo vedeniia bol'nykh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 1 (16): 46–54 (in Russian).]

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Клинышкова Татьяна Владимировна** – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin\_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184; Scopus Author ID: 55377219600  
**Tatiana V. Klinyshkova** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: klin\_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184; Scopus Author ID: 55377219600

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.08.2021

# Функциональные кисты яичников: дифференциальная диагностика и тактика ведения

Е.И. Боровкова

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

## Аннотация

На сегодняшний день вокруг терапевтической тактики ведения пациенток с кистами яичников возникает немало дискуссий. Большинство фолликулярных кист до 6 см в диаметре разрешаются спонтанно в течение 2–8 нед, однако образования диаметром более 8 см имеют больший риск перекрута, разрыва, а также ассоциированы с онкологией, поэтому к таким кистам стоит относиться с особой осторожностью. В статье предложен алгоритм действий при выявлении кист яичников, а также рассмотрена возможность применения комбинированных оральных контрацептивов с целью ускорения регресса ретенционных образований.

**Ключевые слова:** кисты яичников, комбинированные оральные контрацептивы.

**Для цитирования:** Боровкова Е.И. Функциональные кисты яичников: дифференциальная диагностика и тактика ведения. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 37–41. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00015

## Functional ovarian cysts: differential diagnosis and management

Ekaterina I. Borovkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
kalyanikitina@mail.ru

## Abstract

Currently, a great deal of controversy has been generated with respect to the treatment tactics for patients with ovarian cysts. Most follicular cysts with a diameter of up to 6 cm resolve spontaneously within 2–8 weeks. However, masses with a diameter exceeding 8 cm have higher risk of twisting and rupture, and are also associated with cancer. Therefore, such cysts should be treated with particular caution. The paper proposes an algorithm of proceeding in the event of the ovarian cyst detection. The possibility of using combined oral contraceptives to promote involution of the retention masses is also discussed.

**Key words:** ovarian cysts, combined oral contraceptives.

**For citation:** Borovkova E.I. Functional ovarian cysts: differential diagnosis and management. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 37–41. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00015

Термин «киста яичника» обозначает ретенционное функциональное образование кистозного строения (фолликулярная киста, киста желтого тела), диагностированное у женщины репродуктивного и перименопаузального возраста [1]. Фолликулярная киста формируется в пролиферативную фазу ановуляторного менструального цикла, а киста желтого тела – в результате кровоизлияния или гиперплазии совулировавшего фолликула [1, 2].

Кисты могут проявляться сопутствующими симптомами (боль, вздутие и тяжесть внизу живота, диспареуния, учащенное мочеиспускание, нарушение менструального цикла, запор) или быть случайной находкой при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [2]. Острая сильная боль, имитирующая аппендицит или перитонит, чаще всего является результатом перекрута ножки, разрыва капсулы или кровоизлияния в кисту [2, 3].

Кисты желтого тела могут достигать 5–12 см в диаметре и обычно регрессируют в течение 3 мес. Большинство фолликулярных кист бывают до 6 см в диаметре и разрешаются спонтанно в течение 2–8 нед. Отсутствие положительной динамики в размерах образования при контрольном УЗИ спустя 6 нед наблюдения позволяет установить предварительный клинический диагноз «опухоль яичника» и прибегнуть к углубленному обследованию [2, 3].

Объем обязательного обследования пациенток с впервые выявленными кистами яичников включает подробный сбор анамнеза, физикальное, лабораторное обследование (клинический анализ крови, бета-хорионический гонадотропин человека) и УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) [3].

В связи с существующей онкологической настороженностью, вне зависимости от возраста пациентки, при выявлении образований яичников необходимо

Таблица 1. Критерии IOTA Table 1. IOTA criteria	
УЗ-признаки доброкачественных опухолей	УЗ-признаки злокачественных опухолей
Однокамерная киста	Участки солидного компонента
Размер солидного компонента <7 мм	Асцит
Наличие акустических теней	Не менее 4 папиллярных структур
Гладкостенная многокамерная опухоль диаметром <100 мм	Многокамерная опухоль с множественными солидными компонентами размерами > 100 мм
Отсутствие кровотока при ЦДК	Сильно выраженный кровоток при ЦДК

Таблица 2. Ультразвуковые находки при УЗИ органов малого таза Table 2. Pelvic ultrasound findings			
Локализация образования			
Яичник	Маточная труба	Экстраовариальная и экстратубарная	Негинекологическая
<b>Доброкачественные образования</b>			
Фолликулярная киста. Киста желтого тела	Внематочная беременность	Параовариальная киста	Петли кишечника (при запоре)
Лютеома беременных. Текалютеиновые кисты	Гидросальпингс	Паратубарная киста	Абсцесс (аппендикулярный, дивертикулярный, малого таза)
Мультифолликулярные яичники		Миома матки (субсерозная, интралигаментарная)	Дивертикул мочевого пузыря, уретры
Эндометриома. Цистаденома		Тубоовариальный абсцесс	Тазовая почка
Доброкачественные герминогенные опухоли (тератома) и опухоли полового тяжа			Перитонеальные кисты. Опухоли оболочек периферических нервов
<b>Злокачественные образования</b>			
Эпителиальная карцинома	Эпителиальная карцинома	Метастаз рака эндометрия	Опухоль аппендикса и кишечника
Злокачественные опухоли полового тяжа	Серозная тубарная интраэпителиальная неоплазия		Метастазы при опухоли молочной железы, прямой кишки, лимфома
Злокачественные герминогенные опухоли			Ретроперитонеальная саркома

применять УЗ-критерии International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), разработанные для доброкачественных и злокачественных опухолей (чувствительность и специфичность 95% и 91% соответственно); табл. 1 [4].

Обнаружение при проведении УЗИ образований, локализованных в проекции придатков матки, требует проведения дифференциально-диагностического поиска (табл. 2) [2, 5].

Эмпирически доказано, что образования диаметром более 8 см имеют больший риск перекрута, разрыва, а также ассоциированы с онкологией. Однако в последнее время большее внимание уделяется темпам увеличения размеров кисты и наличию в ней солидных включений, а непосредственно размер определяет только риск перекрута или разрыва кисты [5–7]. Риск развития рака яичников сохраняется в любом возрасте, составляя 1,8–2,2 на 100 тыс. женщин в 20–29 лет, 3,1–5,1 – для 30–39 лет и 9–15,2 – для 40–49 лет. При появлении минимальных подозрений необходимо проводить дополнительное обследование с оценкой уровня онкомаркеров (СА-125 и НЕ4) и магнитно-резонансную томографию (табл. 3) [8, 9].

В качестве дополнительного маркера используется НЕ4, который более чувствителен и специфичен, чем СА-125 (73% против 43,3% и 95% против 76,4% соответственно), однако и он может быть повышен при эндометриозе и доброкачественных опухолях [9].

Лечебная тактика при выявлении образований яичников зависит от предполагаемой этиологии и возраста пациентки. Глобально, существует 2 варианта [1, 2]:

1) консервативное наблюдение: последовательное УЗИ органов малого таза и/или оценка уровня сывороточных онкомаркеров;

2) хирургическое лечение: проводится при подозрении на злокачественный процесс или доброкачественную опухоль, признаках перекрута ножки, абсцесса и разрыва капсулы кисты с внутрибрюшным кровотечением.

Хирургическое лечение является стандартным в случае выявления опухолевидных образований яичников. Однако, по данным рандомизированного исследования, включившего 570 пациенток, прооперированных в связи с подозрением на рак яичников, диагноз был подтвержден только в 20 случаях (3,5%) [10]. По ре-

Таблица 3. Состояния, ассоциированные с повышением уровня СА-125

Table 3. Conditions associated with elevated CA-125 levels

Гинекологический рак	Негинекологические причины
Рак эндометрия	Асцит
Рак яичника, маточных труб, брюшины	Пневмония, туберкулез, эмболия легочной артерии
<b>Доброкачественная гинекологическая патология</b>	Поликистоз почек, почечная недостаточность, инфекция мочевых путей
Эндометриоз любой локализации	Колит, дивертикулит
Доброкачественные образования яичников	Цирроз печени
Функциональные кисты	Панкреатит
Менструация	Инфаркт миокарда, кардиомиопатия, перикардит
Гиперстимуляция яичников	Аппендикулярный абсцесс
Беременность	Саркоидоз
Миома матки	Системная красная волчанка
Воспалительное заболевание органов малого таза	<b>Негинекологический рак</b>
Синдром Мейгса	Молочной и поджелудочной железы, прямой кишки, желчного пузыря, печени, легких, крови

зультатам объединенного исследования эффективности скрининга рака яичников в Соединенном Королевстве (UKTOCS) было показано, что на каждый случай выявленного рака приходится 10 пациенток, подвергшихся операции по поводу ретенционных или доброкачественных образований [11]. В связи с этим в настоящее время консервативная тактика является предпочтительной при отсутствии явных признаков опухолевого процесса. Целесообразность хирургического лечения следует рассмотреть при выявлении образования  $\geq 10$  см в диаметре (степень 2С) [4].

Консервативное лечение является основным для пациенток репродуктивного возраста. При отсутствии клинических признаков и жалоб рекомендовано проведение динамического наблюдения с оценкой образования в течение 4–6 нед. Отсутствие регресса кисты за это время свидетельствует о ее возможном опухолевом генезе и требует пересмотра тактики.

При наличии жалоб на боли и чувство распирания внизу живота могут быть назначены нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, кетопрофен, нимесулид) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Положительными эффектами КОК являются: уменьшение выраженности тазовых болей (предпочтителен непрерывный прием препарата), дисменореи (предпочтительны схемы 24+4), объема менструального кровотечения, предменструального синдрома и дисфорических расстройств, частоты развития доброкачественных заболеваний молочных желез, ретенционных образований и рака яичников (даже ассоциированного с мутацией BRCA 1-2), рака прямой кишки и эндометрия [12, 13].

Лечебный эффект гормональных контрацептивов обусловлен их центральным и периферическим механизмом действия, основанным на подавлении овуляции за счет снижения циклической секреции гонадотропинов. Возможность применения КОК с целью ускорения регресса ретенционных образований яичников изучалось во многих работах. В 2014 г. D.A. Grimes и соавт. опубликовали результаты крупного метаанализа, включившего более 700 пациенток с функциональ-

ными кистами яичников. Была оценена эффективность применения препаратов с различной концентрацией этинилэстрадиола (20 и 30 мкг) и гестагенного компонента (левоноргестрел 100, 125, 150 мг, дезогестрел 150 мг). Было доказано, что назначение КОК (независимо от их состава) не ускоряет регресс функциональных кист яичников (категория рекомендаций А) [14, 15]. Однако подавление овуляции через блокировку яичниково-гипоталамической оси препятствует образованию новых кист, способствует снижению выраженности болевого синдрома и риску разрыва капсулы кисты [15–22].

Необходимо учитывать, что КОК не всегда предотвращают овуляцию. По данным опубликованной литературы, общая частота овуляции на фоне применения гормональных контрацептивов составляет 2% и зависит от дозировки препарата и режима применения. КОК с более низким содержанием эстрогенов с меньшей вероятностью подавляют овуляцию, а только гестагенсодержащие средства блокируют ее лишь в 42% [1, 2, 14, 15, 23]. Одинаково эффективным является применение монофазных и многофазных препаратов. Среди режимов наилучшие показатели в подавлении овуляции и профилактике формирования функциональных кист яичников были достигнуты при использовании схемы 24+4 (комбинация этинилэстрадиола 20 и 30 мг с дроспиреноном 3 мг – Димиа) [15, 24–26].

Другие типы эстроген-гестагенных контрацептивов (пластырь, кольцо) не были изучены для лечения функциональных кист яичников, но, вероятно, их эффект будет аналогичным КОК [15].

Назначение гормональных контрацептивов также целесообразно в случае рецидивирующих ретенционных кист [24, 25, 28–32]. Хорошо изучено применение КОК для стимуляции овуляции, развивающейся по принципу ребаунд-эффекта. Период приема гормональных контрацептивов с этой целью составляет 2–3 мес. Для пациенток с функциональными кистами в анамнезе существует риск их повторного образования после отмены КОК [23].

На рисунке представлен алгоритм действий при выявлении кистозных образований яичников.

**Алгоритм действий при выявлении ретенционных образований яичников**  
*Algorithm of proceeding in the event of retention ovarian mass detection*



Для пациенток с фолликулярными и кистами желтого тела, у которых нет боли, рекомендовано наблюдение в течение до 3 мес. Эффективно также назначать монофазные КОК с этинилэстрадиолом в дозе 30 мкг (степень 2С).

Большинство КОК содержат в качестве эстрогенового компонента этинилэстрадиол и различаются гестагенами, входящими в их состав. В настоящее время наибольшее распространение в мире получили препараты, содержащие гестаген последнего поколения дроспиренон. За счет антиминералокортикоидной активности он способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, предотвращая увеличение массы тела, появление периферических отеков и мастодинии [1, 33].

Режим 24+4, реализованный, в частности, у препарата Димиа, является предпочтительным в купировании проявлений предменструального синдрома и снижении риска развития ретенционных образований яичников [33]. В ходе проспективного 3-месячного исследования проведено сравнение уровней гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола и ингибина В) в течение 9-дневного интервала (начиная с 21-го дня приема КОК) и в течение всего безгормональ-

ного интервала. В первом цикле участницы получали комбинацию 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме 21/7, а затем – 20 мг этинилэстрадиола / 3 мг дроспиренона с безгормональным периодом в 4 дня. Было показано, что укорочение безгормонального интервала с 7 до 4 дней приводит к менее выраженным колебаниям эстрадиола, что способствует поддержанию более стабильных уровней гормонов даже несмотря на более низкую дозу этинилэстрадиола [34]. Уменьшение количества дней без введения препарата позволяет минимизировать вероятность спонтанной активации яичников и рецидива образования кист [15, 24–26].

Таким образом, вопросы ведения пациенток с кистами яичников остаются весьма актуальными. Необходимо индивидуально подходить к терапии каждой пациентки, взвешивая преимущества и целесообразность и хирургического, и медикаментозного лечения в конкретном случае. Важно учитывать возможность применения КОК с целью предотвращения возникновения новых ретенционных образований яичников.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. FDA Office of Surveillance and Epidemiology. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>
2. Brandt ML, Luks FI, Filiatrault D et al. Surgical indications in antenatally diagnosed ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 276.
3. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения) 2018 г. М., 2018. [Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy iaichnikov s pozitsii profilaktiki рака. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia) 2018. Moscow, 2018 (in Russian).]



4. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ et al. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment №130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract №290-02-0025). AHRQ Publication №06-E004, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD February 2006.
5. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998; 208: 103.
6. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH et al. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 41.
7. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349: g920.
8. <http://seer.cancer.gov/> (Accessed on September 07, 2012).
9. Im SS, Gordon AN, Buttin BM et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 35.
10. Buys SS, Partridge E, Greene MH et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1630.
11. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 945.
12. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 615: Access to contraception. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 250. Reaffirmed 2017.
13. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
14. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. RCOG/BSGE Joint Green-top Guideline 2011; 62.
15. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD006134.
16. Taskin O, Young DC, Mangal R, Aruh I. Prevention and treatment of ovarian cysts with oral contraceptives: a prospective randomized study. *J Gynecol Surg* 1996; 12: 21.
17. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N et al. Pretreatment with an oral contraceptive is effective in reducing the incidence of functional ovarian cyst formation during pituitary suppression by gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 599.
18. Raziel A, Ron-El R, Pansky M et al. Current management of ruptured corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 77.
19. Kim JH, Lee SM, Lee JH et al. Successful conservative management of ruptured ovarian cysts with hemoperitoneum in healthy women. *PLoS One* 2014; 9: e91171.
20. Yian MT, Chen HJ, Chu TY, Yin CS. Postcoital hemoperitoneum without identifiable bleeding source: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 58: 291.
21. Mandato VD, Pirillo D, Ciarlini G et al. Postcoital haemoperitoneum without vaginal injury, a clinical challenge. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 580.
22. McColgin SW, Williams LM, Sorrells TL, Morrison JC. Hemoperitoneum as a result of coital injury without associated vaginal injury. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1503.
23. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34: 237.
24. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 252.
25. Holt VL, Daling JR, McKnight B et al. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 529.
26. van Heusden AM, Fauser BC. Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 1999; 59: 237.
27. Spanos WJ. Preoperative hormonal therapy of cystic adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 551.
28. Functional ovarian cysts and oral contraceptives. Negative association confirmed surgically. A cooperative study. *JAMA* 1974; 228: 68.
29. Caillouette JC, Koehler AL. Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1538.
30. Mishell DR Jr. Noncontraceptive benefits of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1993; 38: 1021.
31. Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A et al. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 29.
32. Egarter C, Putz M, Strohmer H et al. Ovarian function during low-dose oral contraceptive use. *Contraception* 1995; 51: 329.
33. US Food and Drug Administration. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Label Change-Products may be associated with a higher risk for blood clots. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm299605.htm> (Accessed on April 17, 2016)
34. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM et al. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74: 100–3.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [katyanikitina@mail.ru](mailto:katyanikitina@mail.ru); ORCID iD 0000-0002-2539-4638  
**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [katyanikitina@mail.ru](mailto:katyanikitina@mail.ru); ORCID iD 0000-0002-2539-4638

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021

# Простой хронический лишай вульвы: от постановки диагноза к лечению

И.С. Задорожная<sup>1</sup>, Н.И. Чернова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия  
*d.ipetrova@mail.ru*

## Аннотация

Простой хронический лишай (ПХЛ) вульвы является хроническим зудящим дерматозом с неизученной этиологией, склонный к рецидивированию и значимо влияющий на качество жизни больных. Несмотря на достаточно типичную клиническую картину в виде лихенизированных папул и бляшек, постановка диагноза может вызывать трудности и занимать период от нескольких месяцев до нескольких лет с момента первого обращения пациентки к дерматовенерологу или гинекологу. Последнее способствует хронизации патологического процесса, создает трудности в лечении, а также может приводить к сексуальным и психозмоциональным расстройствам у больных вплоть до суицидальных мыслей. Представленный случай – ПХЛ вульвы у 32-летней пациентки, которая в течение 5 лет наблюдалась с ошибочным диагнозом «склеродермия вульвы», получая неэффективное лечение, что привело к невротическим расстройствам и нарушениям сексуальной функции. После установления верного диагноза и проведения терапии, согласно Европейским рекомендациям по ведению больных с ПХЛ аногенитальной области с дополнительным местным применением тромбоцитарной аутоплазмы, была достигнута стойкая ремиссия дерматоза и улучшение качества жизни больной.

**Ключевые слова:** простой хронический лишай вульвы, лечение, тромбоцитарная аутоплазма.

**Для цитирования:** Задорожная И.С., Чернова Н.И. Простой хронический лишай вульвы: от постановки диагноза к лечению. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 42–45. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00016

## Vulvar lichen simplex chronicus: from diagnosis to treatment

Irina S. Zadorozhnaya<sup>1</sup>, Nadezhda I. Chernova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Moscow Research and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia  
*d.ipetrova@mail.ru*

## Abstract

Lichen simplex chronicus (LSC) of the vulva is a chronic pruritic dermatosis with unknown etiology, prone to recurrence and significantly affecting the quality of life of patients. Despite the rather typical clinical picture in the form of lichenized papules and plaques, the diagnosis can be difficult and take a period from several months to several years from the moment of the patient's first visit to a dermatovenerologist or gynecologist. The latter contributes to the chronicity of the pathological process, creates difficulties in treatment, and can also lead to sexual and psychoemotional disorders in patients up to suicidal thoughts. In this case, we present a 32-year-old female patient with a diagnosis of vulvar LSC, who was followed up with an erroneous diagnosis of vulvar scleroderma for five years, receiving ineffective treatment, which led to neurotic disorders and sexual dysfunction. After establishing the correct diagnosis and conducting therapy according to the European guidelines for the management of patients with LSC in the anogenital area with additional local application of platelet autoplasm, a stable remission of dermatosis and an improvement in the patient's quality of life were achieved.

**Key words:** lichen simplex chronicus, treatment, platelet-rich plasma.

**For citation:** Zadorozhnaya I.S., Chernova N.I. Vulvar lichen simplex chronicus: from diagnosis to treatment. Clinical case discussion in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. 2021; 2: 42–45. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00016

## Актуальность

Простой хронический лишай (ПХЛ) аногенитальной области является одним из часто встречаемых хронических дерматозов вульвы, сопровождающийся выраженным зудом, клинически проявляющийся участками лихенизации кожи вследствие расчесов и трения, при котором формируется порочный круг «расчесывание – зуд» [1].

На сегодняшний день этиология заболевания до конца не изучена. Однако выделяют первичный (или идиопатический) ПХЛ, который возникает на первично неизменной коже, как правило, при наличии атопии. И вто-

ричный, который возникает на фоне предшествующих аллергических или инфекционных изменений кожи или других дерматозов вульвы (псориаза, склероатрофического лишая, красного плоского лишая) [1, 2].

Постановка диагноза в большинстве случаев основывается на данных клинической картины. Однако, несмотря на типичную объективную симптоматику в виде лихенизированных папул и бляшек, существует ряд заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать ПХЛ вульвы, в частности с аллергическим вульвовагинитом, склероатрофическим лихеном, псориазом, красным плоским лишаем, и в отдельных случаях тре-

буется проведение гистологического исследования биоптатов кожи.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению больных с заболеваниями вульвы при ПХЛ аногенитальной области в качестве 1-й линии терапии рекомендовано применение топических глюкокортикостероидов (ГКС) высокой и средней силы, в качестве альтернативы – топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус). Важным звеном в лечении является разрыв цикла «зуд – расчесывание». С этой целью рекомендованы седативные антигистаминные препараты, антидепрессанты или нейролептики, использование которых имеет свои как достоинства, так и недостатки. Немаловажная роль в лечении и поддержании ремиссии ПХЛ принадлежит базовому уходу, который в области вульвы и влагалища включает мягкое очищение нейтральными или с кислым pH средствами, ограничение использования средств, которые могут усилить зуд (влажные салфетки, гигиенические и ежедневные прокладки, грубые ткани), использование преимущественно гипоаллергенных средств и обязательно увлажнение пораженной области с использованием эмолиентов [3].

Несмотря на видимый прогресс последних лет, лечение дерматозов вульвы остается непростой задачей. Поиск новых методов воздействия, с целью уменьшить длительность и кратность применения сильнодействующих топических ГКС, достичь стойкой ремиссии, является актуальным. В работах отечественных и зарубежных исследователей рассматривается использование аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами (platelet-rich plasma – PRP) [4–8]. PRP представляет собой аутологичный препарат с высокой концентрацией тромбоцитов в плазме, превышающий концентрацию в цельной крови в 3–5 раз. Введение тромбоцитарной аутоплазмы позволяет уменьшить воспаление, повысить местный иммунитет, улучшить микроциркуляцию и метаболизм, усилить питание и кислородный обмен, что, соответственно, может способствовать достижению ремиссии заболевания.

### Клинический случай

Пациентка Н., 32 лет, обратилась с жалобами на выраженный зуд в области больших половых губ, усиливающийся ночью, при физических упражнениях и эмоциональных переживаниях, апатию, повышенную тревожность.

**Анамнез заболевания:** считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые появился зуд в области кожи больших половых губ, больше справа. Пациентка была консультирована врачом гинекологом и дерматовенерологом, поставлен диагноз – локализованная склеродермия. Получала неоднократные курсы системными препаратами: антибиотики пенициллинового ряда, короткие курсы преднизолона, сосудистые, антифиброзные препараты с незначительным терапевтическим эффектом, ремиссия отсутствовала, сохранялся выраженный зуд. Аллергический анамнез не отягощен.

Рис. 1. ПХЛ вульвы (до лечения).

Fig. 1. Lichen simplex chronicus affecting vulva (before treatment).



Рис. 2. ПХЛ вульвы (через 1 мес после лечения).

Fig. 2. Lichen simplex chronicus affecting vulva (1 month after treatment).



При объективном осмотре на коже больших половых губ, больше справа визуализировались лихенизированные бляшки с четкими границами, эксфолиация и гиперпигментация в области высыпаний (рис. 1).

На основании данных клинической картины поставлен диагноз – простой хронический лишай. Для вери-

Рис. 3. ПХЛ вульвы (через 2 мес после лечения).  
Fig. 3. Lichen simplex chronicus affecting vulva (2 months after treatment).



Рис. 4. ПХЛ вульвы (через 3 мес после лечения).  
Fig. 4. Lichen simplex chronicus affecting vulva (3 months after treatment).



Рис. 5. ПХЛ вульвы (через 9 мес после лечения).  
Fig. 5. Lichen simplex chronicus affecting vulva (9 months after treatment).



фикации диагноза проведено гистологическое исследование биоптата кожи, которое показало характерное для ПХЛ наличие акантоза эпителия и воспалительной инфильтрации поверхностного слоя дермы.

С целью исключения вульвовагинального кандидоза, микоза крупных складок, бактериальной инфекции, которые нередко сопутствуют генитальным дерматозам и поддерживают зуд, было проведено микроскопическое и культуральное исследования; определение уровня IgE, ферритина, лоскутные тесты для выявления контактной гиперчувствительности.

ПХЛ оказывает значимое влияние на качество жизни и для ее оценки у данной пациентки использовали опросник – Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI), а для оценки интенсивности зуда – визуальную аналоговую шкалу (VAS), что помогало отслеживать субъективную симптоматику в результате лечения.

На момент обращения зуд в области гениталий больная оценивала на 9 баллов из 10 (VAS), DLQI оценивался в 19 баллов, что соответствовало сильному влиянию заболевания на качество жизни. Больная избегала половых контактов, зуд после которых также усиливался, а возникающий эпизодически нестерпимый зуд приводил в состояние отчаяния.

В результате обследования при культуральном исследовании был получен рост *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*. Согласно руководству по ведению больных с ПХЛ аногенитальной области, осложненным кандидозом и бактериальной инфекцией, на первом этапе был назначен топический комбинированный ГКС, в состав которого входили мометазона фураат, гентамицина сульфат и эконазола нитрат в виде крема 2 раза в день в течение 14 дней, затем был назначен клотриазола пропионат мазь 2 раза в день 14 дней.

На фоне проводимой терапии больной было рекомендовано применение аптечных средств интимной гигиены: средства для мытья с нейтральными или кислым pH, увлажняющего крема, а также ношение шелкового белья.

На контрольном осмотре через 1 мес отмечалась положительная динамика объективных и субъективных

симптомов: бляшки в области больших половых губ уменьшились, инфильтрация регрессировала (рис. 2). Значимое уменьшение зуда больная отмечала уже через неделю терапии. Через 4 нед зуд по VAS составил 2 балла, DLQI – 4 балла.

В течение последующего месяца 0,05% клобетазола пропионат мазь применялся по интерметтирующей схеме 2 раза в неделю, средства интимной гигиены – 2 раза в день. На контрольном визите через 2 мес от начала терапии жалоб на зуд не было (VAS – 0 и DLQI – 1 балл). Однако сохранялась поствоспалительная гипопигментация и незначительная сухость, которые больную не устраивали (рис. 3). В связи с чем было проведено 2 курса PRP с использованием комбинации микропапульной и микротуннельной техник введения с интервалом в 20 дней, что привело к дополнительному увлажнению, полному разрешению гипопигментации и удлинению ремиссии дерматоза на срок наблюдения 9 мес (рис. 4, 5).

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, во-первых, необходимость пересмотра клинического диагноза при отсутствии эффективности проводимой терапии и проведении гистологического исследования. Во-вторых, показывает высокую клиническую эффективность стандартной топической терапии ПХЛ вульвы при условии устранения провоцирующих факторов (в данном случае кандидозного вульвовагинита), увлажнении и соблюдении принципов базового ухода пораженной области вульвы. В-третьих, местное применение тромбоцитарной аутоплазмы в комплексе со стандартным лечением способствовало удлинению ремиссии у данной больной, что требует проведения дальнейших проспективных исследований.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Rajalakshmi R et al. Lichen simplex chronicus of anogenital region: a clinico-etiological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 28–36.
2. Ikoma, Akihiko et al. The neurobiology of itch. *Nature Rev Neuroscience* 2006; 7.7: 535–47.
3. Van der Meijden, Willem I et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Academy Dermatology Venereology* 2017; 31 (6): 925–41.
4. Chernova NI, Bagaeva MI, Stovbun SV. Possibilities of enhancing the efficiency of therapy in patients with the most common vulvar diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016; 16 (4).
5. Rubina A, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disorders* 2018; 4 (1): 18–24.
6. Behnia-Willison, Fariba et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 2016; 4 (11).
7. Casabona, Francesco et al. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery* 2010; 126 (4): 210e–211e.
8. Tedesco, Marinella et al. Adipose tissue stromal vascular fraction and adipose tissue stromal vascular fraction plus platelet-rich plasma grafting: New regenerative perspectives in genital lichen sclerosus. *Dermatologic Therapy* 2020: e14277.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Задорожная Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: d.ipetrova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7291-3149

**Irina S. Zadorozhnaya** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: d.ipetrova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7291-3149

**Чернова Надежда Ивановна** – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. E-mail: d.chernova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8578-8495

**Nadezhda I. Chernova** – D. Sci. (Med.), Moscow Research and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology. E-mail: d.chernova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8578-8495

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021

# Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

## Relevant articles published in the specialized foreign journals

### Вспомогательные репродуктивные технологии и аномалии плаценты

Cochrane E, Pando C, Kirschen GW et al. Assisted reproductive technologies (ART) and placental abnormalities. *J Perinat Med* 2020; 48 (8): 825–8.



**Цель.** Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть связано с аномалиями плаценты, такими как предлежание плаценты, аномалии пуповины и отслойка плаценты. В работе оценивали связь между применением ВРТ и развитием аномалий плаценты путем сравнения с контрольной группой, в которой беременность наступила естественным путем.

**Методы.** В одобренное IRB когортное исследование были включены женщины, родившие с января 2013 г. по декабрь 2018 г. Из исследования были исключены случаи родов на сроке до 23 нед и известные случаи патологии плода. Пациентки были сопоставимы с группой контроля (2:1) по числу выношенных беременностей, возрасту и способу родоразрешения. Контрольную группу составляли женщины, забеременевшие естественным путем и родившие в одно время с пациентками основной группы. В качестве первичного исхода рассматривали аномалии плаценты, обнаруженные при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) в антенатальном периоде, и патологии беременности, наступившей вследствие применения ВРТ, в сравнении с беременностью, наступившей естественным путем.

**Результаты.** Были исследованы 120 случаев беременности в результате применения ВРТ и 240 контрольных случаев. Группы были сопоставимы по числу выношенных беременностей, индексу массы тела (ИМТ), наличию сопутствующих заболеваний, числу многоплодных беременностей, способу родоразрешения и полу новорожденных (женский пол). Группу ВРТ отличали старший возраст матерей (37,1±5,0 года против 30,0±5,0 года,  $p<0,001$ ), более высокая частота преждевременных родов (29% против 6%,  $p<0,001$ ) и более низкая масса тела при рождении (2928±803 г против 3273±586 г,  $p<0,001$ ). В группе ВРТ чаще обнаруживали предлежание плаценты при проведении УЗИ (4,0% против 0,4%,  $p=0,01$ ), приращение плаценты при родах (3% против 0%,  $p=0,014$ ), отслойку плаценты (2% против 0%,

$p=0,04$ ), а также высокую частоту оболочечного (12% против 3%,  $p<0,001$ ) и краевого (28% против 15%,  $p=0,002$ ) прикрепления пуповины. Для группы ВРТ была показана вдвое более высокая вероятность патологий плаценты.

**Выводы.** Применение ВРТ связано с повышенной частотой возникновения аномалий плаценты, в том числе аномалий прикрепления пуповины и приращения плаценты. Эти данные могут оказаться полезными для планирования и ведения беременности у пациенток после применения ВРТ.

### SARS-CoV-2 и будущие поколения: что влияет на ткани репродуктивной системы?

Zupin L, Pascolo L, Zito G et al. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? *J Assist Reprod Genet* 2020; 37 (10): 2399–403.



Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), возбудителем которой является вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2), представляет собой тяжелое пандемическое заболевание, преимущественно поражающее дыхательные пути. По понятным причинам внимание также уделяют мочеполовой системе. Настоящее исследование предполагало изучение паттернов экспрессии различных молекул, которые могут быть задействованы в процессах внедрения и репликации вируса в женской и мужской репродуктивной системе человека путем формирования запросов в онлайн-репозиториях, в том числе в Human Protein Atlas, GTEx, FANTOM5. Полученные данные показали, что ткани мужской репродуктивной системы могут стать мишенью для SARS-CoV-2 – прежде всего яички, поскольку в них имеет место коэкспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 и протеазы TMPRSS2, необходимых для внедрения вируса. Авторы предполагают, что инфицирование SARS-CoV-2 может вызывать определенные последствия, влияющие на мужскую фертильность. Потенциальную инфективность тканей репродуктивной системы, в которых присутствует SARS-CoV-2, следует учитывать в репродуктивной медицине и при проведении экстракорпорального оплодотворения представителям нынешнего и будущих поколений.

## Применение вспомогательных репродуктивных технологий связано с преждевременным разрывом плодных оболочек

Shiqiao H, Bei X, Yudi G, Lei J. Assisted reproductive technology is associated with premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34 (4): 555–61.



**Цель.** Оценить аспекты, с большей вероятностью связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), у пациенток, прибегнувших к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование случай-контроль проводили с января 2014 г. по август 2017 г. В исследование включили 301 пациентку: 257 пациенток, у которых не было ПРПО, составили группу без ПРПО, а 44 пациентки, у которых имел место ПРПО, составили группу ПРПО.

**Результаты.** В группе ПРПО показатели частоты применения интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) и индекса массы тела (ИМТ) были существенно выше, чем в группе без ПРПО. Помимо этого, частота преждевременных родов была значимо выше в группе ПРПО. Применение логистической регрессии для анализа ослабления влияния мешающих факторов позволило подтвердить, что избыточная масса тела и ИКСИ связаны с ПРПО. Группы (1:2) были сопоставимы по ИМТ, процесс контролируемой гиперстимуляции яичников в двух группах был одинаковым. Кроме того, частота многоплодной беременности была значимо выше в группе, где ПРПО имел место в период до 37 нед беременности, по сравнению с группой, где ПРПО произошел в период после 37 нед. Была установлена связь между многоплодной беременностью и преждевременными родами.

**Выводы.** Параметры ВРТ (ИКСИ) могут повышать риск ПРПО. Следует поддержать выбор в пользу переноса одного эмбриона при применении ВРТ, чтобы снизить частоту ПРПО в срок до 37 нед. Прежде чем прибегнуть к ВРТ, пациентке необходимо похудеть.

## Преждевременные роды при применении вспомогательных репродуктивных технологий: анализ свыше 20 тыс. новорожденных от одноплодной беременности

Bu Z, Zhang J, Hu L, Sun Y. Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis of More Than 20.000 Singleton Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 558819.



**Актуальность.** Ряд исследований показал, что дети, зачатые с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), чаще рождались недоношенными, чем дети, зачатые естествен-

ным путем, независимо от типа ВРТ. Целью исследования было изучить факторы риска преждевременных родов при применении ВРТ.

**Методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование были включены 23 111 детей, рожденных от одноплодной беременности с января 2010 г. по декабрь 2018 г. В настоящем исследовании в качестве первичного исхода рассматривали преждевременные роды – рождение живого ребенка на сроке до 37 нед беременности.

**Результаты.** Показатель преждевременных родов для 23 111 беременностей составил 7,13%. Анализ с применением модели многомерной логистической регрессии показал, что индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором преждевременных родов: отношение шансов (ОШ) 1,05, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,07;  $p=0,00$  для протоколов экстракорпорального оплодотворения / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ); ОШ 1,08, 95% ДИ 1,03–1,12;  $p=0,00$  для протоколов внутриматочной инсеминации (ВМИ). Помимо этого, еще одним независимым предиктором при использовании ВРТ является мужской пол новорожденного (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,14–1,41;  $p=0,00$  для протоколов ЭКО/ИКСИ; ОШ 1,60, 95% ДИ 1,17–2,18;  $p=0,00$  для протоколов ВМИ). При применении протоколов ЭКО/ИКСИ частота преждевременных родов была значимо выше у пациенток старших возрастных групп (9,56% в группе старше 38 лет) и у пациенток с кесаревым сечением в анамнезе (10,39%). Кроме того, перенос blastocysts и перенос размороженных эмбрионов также являлись факторами риска преждевременных родов – в отличие от переноса на стадии дробления и переноса свежих эмбрионов соответственно. Помимо этого, протокол переноса размороженных эмбрионов в стимулированном цикле (эстроген-прогестерон) увеличивал частоту преждевременных родов по сравнению с протоколом в естественном цикле (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,12–1,59,  $p=0,00$ ). Аналогичная ситуация с увеличением частоты преждевременных родов наблюдалась при проведении протокола ВМИ в стимулированном цикле – в отличие от протокола в естественном цикле (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,19–2,48,  $p=0,00$ ).

**Выводы.** ИМТ, мужской пол новорожденного и применение протоколов в стимулированном цикле были независимыми факторами риска преждевременных родов при применении как протоколов ЭКО/ИКСИ, так и протоколов ВМИ. Дополнительными факторами риска при применении протоколов ЭКО/ИКСИ также являлись возраст матери, кесарево сечение в анамнезе, перенос размороженных эмбрионов и перенос blastocysts.

## Микробиом спермы и его влияние на качество спермы и мужскую фертильность: систематический обзор и метаанализ

Farahani L, Tharakan T, Yap T et al. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021; 9 (1): 115–44.



**Актуальность.** Мужским фактором можно объяснить до 50% случаев бесплодия. Исследования *in vitro* показывают, что бактерии способны отрицательно влиять на качество спермы. Применение методов секвенирования нового поколения позволило лучше изучить микробиом человека. Согласно полученным данным, дисбактериоз влияет на состояние здоровья. Данные о влиянии микробиома спермы на качество спермы и фертильность по-прежнему остаются противоречивыми.

**Материалы и методы.** Систематический поиск проведен в соответствии с «Предпочтительными моментами для представления результатов систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA). В базах данных MEDLINE, OVID и PubMed выполнен поиск англоязычных исследований, посвященных идентификации бактерий в сперме бесплодных и фертильных мужчин, результаты которых опубликованы в 1992–2019 гг. В метаанализ включены 55 наблюдательных исследований, предполагавших идентификацию бактерий с применением секвенирования нового поколения или полимеразной цепной реакции, в которых приняли участие 51 299 человек.

**Результаты.** Микробиом спермы как фертильных, так и бесплодных мужчин был богатым и разнообразным. В трех исследованиях с применением секвенирования нового поколения было отмечено объединение преобладающих в спермальном микробиоме видов в кластеры. В соответствующих кластерах доминировали бактерии родов *Lactobacillus* и *Prevotella*. Доминирование бактерий рода *Lactobacillus* было связано с улучшением характеристик спермы, а преобладание *Prevotella* отрицательно влияло на ее качество. Бактериоспермия ухудшала показатели концентрации, прогрессивной подвижности и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (стандартное отклонение: 3,518, 95% ДИ 0,907–6,129,  $p=0,008$ ). У бесплодных мужчин наблюдалось повышение уровня распространенности *Ureaplasma urealyticum* (ОШ 2,25, 95% ДИ 1,47–3,46). Бактерии *U. urealyticum* отрицательно влияли на концентрацию и морфологию сперматозоидов. Различия в уровнях распространенности *Chlamydia trachomatis* между фертильными и бесплодными мужчинами отсутствовали, при этом указанные бактерии не оказывали значимого влияния на характеристики спермы. Бактерии *Enterococcus faecalis* отрицательно влияли на общую подвижность, а *Mycoplasma hominis* – на концентрацию, прогрессивную подвижность и морфологию сперматозоидов.

**Обсуждение и выводы.** Бактерии *U. urealyticum*, *E. faecalis*, *M. hominis* и *Prevotella* отрицательно влияют на характеристики спермы, а бактерии рода *Lactobacillus*, по всей видимости, поддерживают ее здоровье. Такие выводы могут способствовать разработке новых методов лечения (например, с применением пробиотиков), однако данные о влиянии микробиома спермы на фертильность неубедительны, а для изучения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

## Генетические аспекты врожденного отсутствия семявыносящих протоков

Bieth E, Hamdi SM, Miesusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet* 2021; 140 (1): 59–76.



Врожденное отсутствие (аплазия) семявыносящих протоков (ВОСП) может иметь разные клинические проявления в зависимости от того, является оно двусторонним (ВДОСП) или односторонним (ВООСП), полным или частичным, связанным или не связанным с иными патологиями мужской мочеполовой системы. ВДОСП обычно диагностируют у взрослых мужчин во время планового обследования по поводу муковисцидоза или другого связанного с геном CFTR заболевания или во время диагностической операции при наличии изолированных факторов бесплодия и обструктивной азооспермии. По имеющимся данным распространенность ВОСП у мужчин составляет около 0,1%. Однако этот показатель, по-видимому, занижен, поскольку у не имеющих симптомов фертильных мужчин односторонние формы ВОСП обычно не диагностируют. Диагноз ВОСП ставят на основании клинических данных, а также данных ультразвукового исследования и анализа эякулята. У большинства обследуемых с ВОСП присутствует как минимум одна вызывающая муковисцидоз мутация, которая дает основания для проведения теста на мутации гена CFTR и, в случае положительного результата, для проведения генетического консультирования до зачатия. Около 2% пациентов с ВОСП гемизиготны по приводящей к потере функции мутации гена ADGRG2, которая может вызывать семейные формы X-сцепленного бесплодия. Тем не менее, несмотря на эти недавно полученные данные, 10–20% пациентов с ВДОСП и 60–70% пациентов с ВООСП остаются без генетического диагноза. В значительном количестве таких необъяснимых случаев ВОСП сочетается с наличием единственной почки, что указывает на нарушения во время раннего органогенеза (вольфов проток) – в отличие от ВОСП, связанного с мутациями генов CFTR и ADGRG2, которое может возникать в результате прогрессирующей дегенерации, начинающейся на более поздних этапах развития плода и, по-видимому, продолжающейся после рождения. Вопрос о том, каким образом дисфункция CFTR, ADGRG2 или других генов, таких как SLC29A3, приводит к подобной инволюции, лег в основу различных патофизиологических теорий, которые рассмотрены в настоящем обзоре.

## Новая информация о синдроме поликистозных яичников: последствия, проблемы и рекомендации по лечению

Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (3): e1071-e1083.



# КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

# 2022

## 10–12 ФЕВРАЛЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

VIII Общероссийская конференция с международным участием  
«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:  
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ  
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ  
И ДЕТСТВУ»

Отель «Санкт-Петербург»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
28													



## 17–19 МАРТА МОСКВА

VII Общероссийский семинар  
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ  
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:  
ВЕСЕННИЕ КОНТРАВЕРСИИ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31										

## 19–21 МАЯ МОСКВА

VII Междисциплинарный форум с международным участием

«ШЕЙКА МАТКИ  
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ  
БОЛЕЗНИ»

I Общероссийский конгресс

«ANTI-AGEING  
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ  
ГИНЕКОЛОГИЯ»

Гостиница Holiday Inn  
Moscow Sokolniki

9	23	Пн
10	24	Вт
11	25	Ср
12	26	Чт
13	27	Пт
14	28	Сб
15	29	Вс
16	30	Пн
17	31	Вт
18		Ср
19		Чт
20		Пт
21		Сб
22		Вс

## 21–23 АПРЕЛЯ КАЗАНЬ

VIII Общероссийский конгресс

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ  
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:  
КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Korston Club Hotel Kazan

11	25	Пн
12	26	Вт
13	27	Ср
14	28	Чт
15	29	Пт
16	30	Сб
17		Вс
18		Пн
19		Вт
20		Ср
21		Чт
22		Пт
23		Сб
24		Вс

## 10–13 СЕНТЯБРЯ СОЧИ

XVI Общероссийский научно-практический семинар

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ  
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:  
ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

XIII Всероссийская научно-практическая конференция и выставка

«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

Гранд-отель «Жемчужина»  
Зимний театр

12	26	Пн
13	27	Вт
14	28	Ср
15	29	Чт
16	30	Пт
17		Сб
18		Вс
19		Пн
20		Вт
21		Ср
22		Чт
23		Пт
24		Сб
25		Вс

## 27–29 ОКТЯБРЯ НОВОСИБИРСК

VI Общероссийский научно-практический семинар

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Дворец культуры железнодорожников

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
			1	2	3	4	5	6	7	8	9		
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30	31						

StatusPraesens  
*profmedia*

МАРС

+7 (499) 346 3902  
8 (800) 600 3975

SP spnavigator

РУДН

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

## 10–11 НОЯБРЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

IV Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов  
«ОТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

14	28	Пн
15	29	Вт
16	30	Ср
17		Чт
18		Пт
19		Сб
20		Вс
21		Пн
22		Вт
23		Ср
24		Чт
25		Пт
26		Сб
27		Вс



Внимание!  
Дата и место проведения могут измениться.  
Следите за новостями на сайте praesens.ru.



Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний женской репродуктивной системы. Несмотря на это, трудности диагностики, поздняя постановка диагноза и далекие от оптимальных схемы лечения наносят ущерб состоянию здоровья пациентов. Организация International PCOS Network, которая объединяет экспертов по СПКЯ из различных географических регионов, а также потребителей, приняла участие в многолетнем процессе разработки международных рекомендаций на основе принципов доказательной медицины, спонсируемом Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society of Reproductive Medicine, ASRM). Рекомендации были опубликованы в 2018 г. и одобрены более чем 40 международными обществами, занимающимися СПКЯ. Претворе-

ние в жизнь этих созданных на основе принципов доказательной медицины рекомендаций в медицинской практике и среди групп потребителей по-прежнему остается приоритетной задачей. Тем не менее сохраняется множество проблем, связанных с осведомленностью о диагностике и лечении СПКЯ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиницисты и потребители не удовлетворены своевременностью диагностики и вариантами лечения. В настоящем обзоре кратко изложены важные выводы, касающиеся приведенных в рекомендациях сведений о диагностике и лечении. Обзор также охватывает описанные в литературе новейшие тенденции, возникшие с момента публикации рекомендаций. Особое внимание уделено диагностике крайних форм в пределах репродуктивного спектра и иным спорным вопросам. Помимо всего прочего, в обзоре рассмотрены некоторые другие проблемы, связанные с изучением и лечением СПКЯ, чтобы помочь клиницистам и исследователям в этой непростой ситуации.

ГОВОРЯТ,  
ВРЕМЯ БЕРЁТ СВОЕ,

А Я НЕ СОГЛАСНА



Новое поколение фитоэстрогенов  
от Abbott – компании №1  
по препаратам женских половых  
гормонов для применения  
в эндокринной гинекологии<sup>1</sup>



**ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛ** –  
фитоэстроген, антиоксидант



**ВИТАМИНЫ D и E** способствуют  
профилактике возраст-  
ассоциированных заболеваний<sup>2-4</sup>



Сублингвальная форма обеспечивает  
**ВЫСОКУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ**<sup>2-4</sup>



**1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ**<sup>5</sup>

 **Abbott**

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,  
Ленинградское шоссе, дом 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: 8 (495) 258-42-80, факс: 8 (495) 258-42-81, www.ru.abbott

<sup>1</sup> В Российской Федерации. Данные ООО «АВК» в ОВИА Соловцов, полученные из баз данных «Розничный аудит ГПС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит в РФ (искл. ДПО и РПО)», «ДПО (ОНП/ВЗН) в РФ» и «Региональная пусета в РФ» компании «Эбботт» являются лидером по объему продаж в упаковке и в рублях в оптовой, розничной и в целях профилактики в эндокринной гинекологии (группы ГОЗС «Эстрогены, исключая ГОЗА, ГОЗЕ, ГОЗЖ», ГОЗВ «Прогестагены, исключая ГОЗА, ГОЗБ», ГОЗГ «Эстрогенные комбинации с прогестагеном, исключая ГОЗА», ГОЗД «Гонадотропины и противостимуляторы овуляции» и ГОЗЖ «Прочие половые гормоны и их аналоги») (классификация ЕРН/МРА) в 2019 г. 2. Li, C., Y. Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals. J Med Food. 2011; 14 (11): 1352-1362. 3. Aungst L., Rainer S. Importance of Vitamin D to Postmenopausal Women's Health. The Journal for Nurse Practitioners. 2014; 10 (9): 653-659. 4. Zarei S., Kazemnejad A., Zarei M. The Effect of Vitamin E on Hot Flashes in Menopausal Women. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2007; 64 (4): 204-207. 5. Свидетельство в государственной регистрации RU 779911003 R 000918 03 21 от 22.03.2021.

Свидетельство в государственной регистрации № RU 779911003 R 000918 03 21 от 22.03.2021 г. Биологически активная добавка к пище «ФЕМИНАТАБС (FEMINATABS)» (таблетки массой 170 мг). Производитель: Laboria S.p.a., IT-31036, Via N. Sauro 35/I, Istrana (TV) (адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: IT-31036, Istrana (TV) – Via F. Filzi 55), Италия. Условия реализации для реализации населению. Места реализации определяются национальным законодательством государств-членов Евразийского экономического союза. Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище – источника витаминов E, D и ресвератрола. Рекомендации по применению: взрослым по 1 таблетке 1 раз в день во время еды до полного рассасывания. Продолжительность приема – 1 месяц. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Условия хранения: хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Предохранять от нагревания и влаги. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью. СИОП от 21.04.2021 на основании СГР от 22.03.2021.

RUS2190633 (1/0)

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

# ФЕМИНАСПРЕЙ. ФИТОЭСТРОГЕН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ\* ОТ АВВОТТ В ФОРМЕ НАНОСПРЕЯ<sup>1-4</sup>



## Транс-ресвератрол в форме наноспрея:

- облегчает чувство жара у женщин с проявлениями дефицита эстрогенов<sup>2,5</sup>
- хорошо переносится, в том числе при длительном использовании<sup>2</sup>



Запатентованная технология производства наноспрея — **NANOEMULSION DELIVERY SYSTEM®** обеспечивает более высокую скорость всасывания активных компонентов в ротовой полости<sup>2,6</sup>

## СКАЖИ НЕТ ПРИЛИВАМ!

\*Под формулировкой «нового поколения» имеется в виду сублингвальная форма доставки транс-ресвератрола — одного из компонентов продукта 1.E.A. Винокурова и др. Новые возможности персонализированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом // Доктор РУ. Гинекология, Том 20, №6 (2021). 2. Milla, R. (2015). Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingua product containing transresveratrol. Progress in Nutrition, 17, 68-72. 3. Blanchard O., Friesenbich G., Javors MA, Smoliga JM (2014) Development of a Lozenge for Oral Transmucosal Delivery of Trans-Resveratrol in Humans. Proof of Concept. PLoS ONE 9(2): e90131. doi:10.1371/journal.pone.0090131. 4. Патент на NANOEMULSION DELIVERY SYSTEM®. PCT/IB2009/055754. <https://labomar.com/en/research-development/technology-patents/delivery-patents/> 5. Leo L. et al. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flashes. Minerva Ginecol. 2015 Oct;67(5):475-83. 6. Fratter, A., & Semenzato, A. (2011). New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization. International Journal of Cosmetic Science, 33(5), 443-449.

Биологически активная добавка к пище «ФЕМИНАСПРЕЙ (FEMINASPRAY)» (жидкость во флаконах по 50 мл (дозатором)). Производитель: «Labomar SpA» и.т. 31036, Via N. Sauro 35/1, Istrana (TV) (адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: IT-31036, Istrana (TV) - Via F. Filz 55), Италия. Условия реализации: для реализации населению. Места реализации определяются национальным законодательством государств-членов Евразийского экономического союза. Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище — источника ресвератрола, витаминов Е и D. Рекомендации по применению: взрослым по 9 капель 3 раза (1,7 г) в день во время еды. Подождать несколько секунд между каплями. Перед употреблением флакон встряхнуть. Продолжительность приема — 1 месяц. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Условия хранения: хранить в сухом, прохладном, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью. СИОП от 21.07.2021 на основании СГР от 14.04.2021.

**Abbott**

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва,  
Ленинградское шоссе, дом 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»  
Тел.: 8 (495) 258-42-80, факс: 8 (495) 258-42-81, [www.ru.abbott](http://www.ru.abbott)  
RUS2210430 (v1.0)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ