



Обзор

«Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Эндометриоз по-прежнему остается нерешаемой проблемой современной гинекологии. Наиболее распространенными являются всего три клинических фенотипа данного заболевания: поверхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз. Ввиду существенного снижения качества жизни пациенток с эндометриозом, связанным с алгологическими симптомами и эндометриоз-ассоциированной инфертильностью, необходимо рассмотреть особенности клинического менеджмента пациентки с наиболее популярными локализациями эндометриоза для повышения результативности терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, поверхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз, хирургическое лечение, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Всегда в моде». Неоклассика, или Излюбленные локализации эндометриоза. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 6–14. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323

Review

"Always trendy". Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskii, Evgenii D. Dolgov

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Endometriosis continues to be an unsolved/unsolvable problem of modern gynecology. There are only 3 most common clinical phenotypes of this disorder: superficial peritoneal endometriosis, cystic ovarian endometriosis and deeply infiltrative endometriosis. In view of significantly reduced quality of life in patients with endometriosis resulting from algological symptoms and endometriosis-associated infertility, it is necessary to consider the features of clinical management of a patient with the "favorite" endometriosis localization to provide effective clinical management and improve the therapy efficacy.

Key words: endometriosis, superficial peritoneal endometriosis, cystic ovarian endometriosis, deeply infiltrative endometriosis, surgical treatment, dienogest, COC.

For citation: Orazov M.R., Radzinskii V.E., Dolgov E.D. "Always trendy". Neoclassic, or Favorite endometriosis localizations. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 6–14 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00323

Эндометриоз – вездесущая проблема без найденного решения

Последние несколько сотен лет население нашей небольшой планеты повидало и наблюдает до сих пор внедрение модных веяний в повседневную жизнь. В 1920-е годы трендом был так называемый «тотальный гламур», включающий роскошные платья в пол из бархата и шелка и боа из страусиных перьев. В 1930-е годы в моду вошел богемный стиль с ярким макияжем и укороченными платьями, однако уже в 1960-е в мире случилась модная революция, которая завершила эпоху «классицизма», внедрив в гардеробы женщин мини-юбки и наряды кислотных цветов. Однако с начала 2000-х годов человечеству стало ясно, что мода – это понятие надуманное и эфемерное, ведь самая модная вещь – это та, которая сейчас на тебе. Но даже несмотря на стихание информационного шума вокруг модных показов остается неоспоримо модной классика – малень-

кое черное платье, вечную актуальность которого завещала человечеству великая Коко Шанель.

Аналогично моде на определенный стиль меняется и нозологический состав того или иного времени. Если еще несколько сотен лет назад подагра считалась болезнью королей, а сахарный диабет 2-го типа отмечался лишь у высшего слоя общества, то сейчас распространенность этих заболеваний демонстрирует характер эпидемии. То же можно констатировать и про другие нозологии, у которых также отмечаются «модные волны современности». Однако в гинекологической практике есть заболевание, которое, подобно тому самому маленькому черному платью, «не выходит из моды» уже многие столетия. Конечно же, речь идет про эндометриоз.

Эндометриоз – это воспалительное гормонозависимое заболевание, сопровождающееся появлением и развитием ткани, идентичной по морфологическим и

функциональным характеристикам, за пределами полости матки [1]. Ключевым паттерном развития эндометриоза является ретроградный ток менструальной крови с фрагментами эндометрия (теория Сэмпсона), которые в последующем могут имплантироваться на различных типах эпителиальных тканей [2]. Однако явление ретроградной менструации отмечается у 90% пациенток репродуктивного возраста, но при этом эндометриоз возникает не у всех, что подчеркивает индивидуальные конституциональные и наследственные особенности в контексте развития данного заболевания. Таким образом, важно отметить, что эндометриоз появился одновременно с появлением первой менструации.

Впервые сходные с эндометриозом клинические проявления были описаны в диссертации Артура Даффа (1769 г.) «К вопросу о воспалении матки» [5]. И, безусловно, данный факт обусловлен сдвигом концепции самой медицины от «выживания» к качеству жизни. Конечно, эндометриоз не является смертельным заболеванием с физической точки зрения. Эндометриоз «убивает» ментально, крадет лучшие годы жизни женщины и заставляет ее забыть в настоящем, мечтая о свободной от него жизни. Именно поэтому эндометриоз – это заболевание, которое не выйдет из «моды» еще очень долгое время.

Это подтверждается статистическими данными о распространенности данного заболевания, согласно которым оно затрагивает около 10% женщин репродуктивного возраста (190 млн) по всему миру, при этом клинически эндометриоз манифестирует лишь у 3% пациенток [3]. Не менее важным является длительный период диагностирования эндометриоза, который в среднем составляет $4,5 \pm 6,5$ года [4]. Данные факторы (высокая распространенность и длительный диагностический поиск) способствуют укреплению патогенетических механизмов эндометриоза, которые «привязывают» его к женщине навсегда. Именно поэтому эндометриоз считается неизлечимым.

Наиболее распространенными клиническими фенотипами эндометриоза являются три ключевые формы:

- эндометриозидные кисты яичников (ЭКЯ);
- поверхностный перитонеальный эндометриоз (ППЭ);
- глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) [6].

Необходимо рассмотреть ключевые особенности данных фенотипов эндометриоза с целью обнаружения наиболее значимых паттернов для осуществления эффективного клинического менеджмента.

«Излюбленные локализации» эндометриоза.

Клиническая картина эндометриозидного трио: объединение по сущности

Клиническая картина эндометриоза при наличии гетеротопий наиболее частых локализаций (ППЭ, ГИЭ, ЭКЯ) существенно не различается. Основу симптоматики составляет ряд алгологических проявлений: прогрессирующая дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, дисхезия и дизурия [23, 24]. Исходя из

этого необходимо упомянуть об исследовании D. Gete и соавт. (2023 г.), включающем более 7 тыс. пациенток, разделенных на 2 группы: группа контроля – без эндометриоза и экспериментальная группа – с верифицированным эндометриозом. Авторы выявили корреляционную взаимосвязь между заболеванием и развитием ряда нарушений: дисменореи (отношение шансов – ОШ 3,61; 95% доверительный интервал – ДИ 3,11–4,19), обильных менструальных кровотечений (ОШ 2,40; 95% ДИ 2,10–2,74), нерегулярных менструаций (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,52–2,03) и предменструального синдрома (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,32–1,76); $p < 0,0001$. Также исследователи подтвердили полученные ранее данные о негативном влиянии симптоматики эндометриоза на психоэмоциональный статус пациенток. Так, было выявлено, что у пациенток с верифицированным заболеванием статистически значимо чаще отмечалось развитие психологического дистресса: депрессии (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,39–2,01), тревоги (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,24–2,03) и др. (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,22–2,26); $p < 0,001$ [25].

Не менее важным клиническим проявлением эндометриоза является бесплодие, которое отмечается у 30–50% пациенток с верифицированными гетеротопиями [26]. При этом потенцирующими негативный эффект на фертильность факторами являются возраст пациентки старше 30 лет и длительный диагностический поиск заболевания. Также необходимо отметить, что негативное влияние эндометриоза на фертильность может реализовываться несколькими путями: искажение анатомии полости малого таза, трубный фактор за счет стриктурной тубарной деформации, аномальная воспалительная перитонеальная среда, нарушающая процесс взаимодействия яйцеклетки и сперматозоида, иммунная дисрегуляция и имплантационная несостоятельность эндометрия [27].

Таким образом, необходимо отметить, что основные локализации эндометриоза (ППЭ, ЭКЯ, ГИЭ) являются наиболее частыми причинами ряда алгологических проявлений и бесплодия у пациенток. По данным J. Cardoso и соавт. (2021 г.), было выявлено, что данные фенотипы заболевания – наиболее частые в общей структуре эндометриоза. Кроме того, было обнаружено, что у 50% женщин из общей когорты было верифицировано эндометриоз-ассоциированное бесплодие, что подтверждает имеющиеся общемировые данные [4].

Весьма интересной клинической особенностью трех наиболее распространенных форм эндометриоза является казуистическая редкость возникновения того или иного фенотипа заболевания в моноварианте. По данным исследования E. Piriyev и соавт. (2021 г.), в которое вошли 1054 пациентки с верифицированными эндометриозами яичников, оказалось, что изолированные ЭКЯ отмечались лишь у 2,3% пациенток, при этом у 80,6% женщин было обнаружено сочетание ЭКЯ с ППЭ, у 43,2% – с ГИЭ и у 38% – с обеими формами заболевания [13].

Таким образом, эндометриоз трех «излюбленных» локализаций обладает неспецифической клинической

картиной, не позволяющей четко разграничить данные формы патогномичными симптомами. Более того, данные формы нередко сочетаются друг с другом, что также лишает клинициста возможности опираться на клинико-anamnestические критерии при постановке конкретного топического диагноза. В этой связи необходимо рассмотреть ключевые особенности каждой формы эндометриоза как с точки зрения эпидемиологических и патогенетических паттернов, так и с точки зрения клинического менеджмента пациенток с той или иной формой заболевания.

ППЭ: патогномичная неспецифичность

Эпидемиология

ППЭ является наиболее распространенной формой заболевания и затрагивает до 80% пациенток с верифицированным эндометриозом [15]. Важно отметить, что данная форма эндометриоза является особенной, поскольку она наиболее обширна с точки зрения своей локализации и может занимать самые различные локусы. Кроме того, на настоящий момент доказано отсутствие корреляции между количеством и локализацией очагов и интенсивностью тазовой боли, что потенциально может усложнять диагностический поиск клинициста [16].

Патогенез

Основу патогенеза эндометриоза любой формы по-прежнему составляет теория ретроградной менструации Сэмпсона, упомянутая выше. Однако что же происходит с эндометриальными фрагментами после их попадания в полость малого таза? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо прежде всего обратиться к определению самого заболевания. Мы отметили, что эндометриоз прежде всего зависит от гормонального (эстрогенного) и воспалительного паттернов. И действительно, сочетанное влияние этих механизмов приводит к реализации ключевых механизмов патогенеза эндометриоза, крайне похожих на опухолевый процесс, – адгезии, инвазии и прогрессирующего роста за счет гиперпролиферации. В этой связи мы отметили доказанные патогенетические механизмы развития гетеротопий:

- Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается гиперэкспрессия ароматазы P-450, потенцирующей конвертацию андрогенов в эстрогены, необходимые для прогрессирования гетеротопий. Кроме того, было выявлено, что в очагах эндометриоза теряется супрессорное влияние фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, осуществляющего биологическую утилизацию эстрадиола, что также приводит к локальной гиперэстрогении [37].

- Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается выраженная дисрегуляция на уровне рецепторных взаимодействий за счет повышения экспрессии ER-рецепторов и подавления экспрессии рецепторов к прогестерону (PR). Утрата антагонистических в отношении эстрогенов свойств прогестерона также неизбежно приводит к локальной гиперэстрогении, а также к активации

сигнального пути NF- κ B, участвующего в утилизации активных форм кислорода и повышающего жизнеспособность гетеротопий [38].

- Доказано, что необходимыми медиаторами для инвазии и прогрессии эндометриодных очагов является ряд белковых производных: синдеканы, интегринны (обеспечение инвазии) и кадгеринны (обеспечение процессов межклеточной адгезии) [37].

- Доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается выраженная топическая иммунная дисрегуляция: снижение локальной цитотоксичности (за счет снижения количества общего цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов), повышение числа макрофагов со сниженной фагоцитарной активностью и макрофаг-ассоциированная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, способствующих опосредованной активации ароматазы P-450 [39–41].

В контексте патогенеза именно ППЭ также необходимо отметить его морфологическую градацию в зависимости от степени васкуляризации и активности очагов [42]:

- «Красный» ППЭ (I стадия заболевания) – очаги активны и высоко васкуляризованы.

- «Черный» ППЭ (II стадия заболевания) – прогрессирующий эндометриоз.

- «Белый» ППЭ (конечная стадия) – это стадия «мнимой редукции» или «дремлющих» гетеротопий, которые в дальнейшем могут активизироваться вновь.

Диагностика

На настоящий момент диагностическую лапароскопию с «пьедестала» «золотого стандарта» диагностики эндометриоза сместили инструментальные диагностические методы, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако ключевой особенностью диагностики ППЭ являются отнюдь не самые высокие показатели чувствительности и специфичности данных методов, которые существенно уступают таковым у диагностической лапароскопии. Было выявлено, что показатели чувствительности и специфичности для УЗИ составили 65% и 95%, а для МРТ – 72% и 79% соответственно [43]. Однако по данным других исследований, использование МРТ мощностью 3 Тл обладает большей эффективностью в отношении диагностики ППЭ (показатели чувствительности и специфичности составили 81–95% и 100% соответственно), что характеризует данный метод диагностики как предпочтительный у данной когорты пациенток.

Как мы выше отметили, согласно современным представлениям и международному гайдлайну по ведению пациенток с эндометриозом (ESHRE, 2022), диагностическая лапароскопия должна считаться крайним методом диагностики и проводиться лишь в тех случаях, когда использование методов непрямой визуализации (УЗИ, МРТ) не дало результатов или эмпирическая терапия оказалась безрезультатной [28]. При этом не менее важным условием проведения диагностической лапароскопии является предпочтительное одномомент-

ное удаление очагов эндометриоза с целью исключения необходимости в проведении дополнительных хирургических вмешательств.

Лечение

В отношении ППЭ спорным остается вопрос: нужно ли проводить диагностическую лапароскопию при отсутствии результатов инструментального обследования или же стоит начать эмпирическую терапию сразу, не прибегая к хирургической тактике и заранее предотвращая потенциальные постоперационные риски? На настоящий момент конкретной рекомендации в контексте данного вопроса не разработано. Однако мы подчеркиваем, что ситуация каждой отдельной пациентки должна рассматриваться индивидуально и необходимо учитывать клинико-анаменстические особенности и потребности самой женщины.

На настоящий момент сформирован ряд отечественных и международных рекомендаций по лечению пациенток с верифицированным эндометриозом. Однако во всех гайдлайнах не подразумевается отдельное выделение поверхностной перитонеальной формы заболевания. Но вместе с тем имеется одна неоспоримая аксиома: медикаментозный и хирургический методы лечения эндометриоза не должны противопоставляться друг другу, поскольку на настоящий момент не выявлено превосходства того или иного подхода. В этой связи необходимо отметить имеющиеся рекомендации по хирургическому и медикаментозному лечению пациенток с эндометриозом.

Хирургическое лечение

- Согласно отечественным рекомендациям (2020 г.), пациенткам с генитальным эндометриозом рекомендовано хирургическое лечение преимущественно с использованием лапароскопического доступа (при наличии условий и отсутствии противопоказаний) с целью определения степени распространения заболевания и удаления очагов [8].

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом возможно проведение хирургического вмешательства преимущественно лапароскопическим доступом для лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [28].

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), пациенткам с верифицированным эндометриозом рекомендовано преимущественное иссечение гетеротопий, а не абляция для снижения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [28].

Важно отметить, что ППЭ относится к группе наружного генитального эндометриоза. В этой связи у пациенток с ППЭ также может быть рассмотрена возможность хирургического удаления гетеротопий. Однако, согласно данным A. Horne и соавт. (2019 г.), у пациенток с клинической симптоматикой эндометриоза и отсутствием обнаружения очагов методами непрямого визуализации (УЗИ, МРТ) возможна эмпирическая меди-

каментозная терапия эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, которая позволит в дальнейшем избежать оперативных вмешательств [16]. Однако прежде всего необходимо отметить, что тактика лечения должна избираться исключительно персонифицированно, учитывая потребности, возраст пациентки, коморбидный фон и оценку показателя риск/польза.

Медикаментозная терапия

- Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022 г.), у пациенток с эндометриозом для купирования болевого синдрома рекомендовано использование нестероидных противовоспалительных препаратов [8, 28]. Важно отметить, что использование данной группы препаратов для купирования эндометриоз-ассоциированной боли рекомендуется не более 3 мес ввиду наличия негативных побочных эффектов (возникновение гастроуденальных язв). Кроме того, отмечается, что длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов может негативно сказываться на овуляторной функции, из-за чего их использование может быть ограничено у пациенток, планирующих беременность [8, 34].

- Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022 г.), пациенткам с верифицированным эндометриозом рекомендована монотерапия гестагенами в качестве терапии 1-й линии [8]. Доказано, что использование диеногеста (Зафрилла) у пациенток с верифицированным эндометриозом патогенетически оправдано, поскольку данный гестаген обладает противовоспалительным, антиангиогенным и антипролиферативным действием в отношении эндометриозидных гетеротопий [31]. Кроме того, доказано позитивное рецидив-редуцирующее свойство диеногеста при использовании его у пациенток после хирургического удаления эндометриозидных гетеротопий, в том числе овариальной локализации [32, 33].

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендуется назначать комбинированные гормональные контрацептивы для уменьшения диспареунии, дисменореи и неменструальных болей, связанных с эндометриозом [28].

- Согласно отечественным (2020 г.) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с эндометриозом рекомендовано использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для контрацепции, в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения [8, 28].

- По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ППЭ, при отсутствии репродуктивных планов пациенткам, нуждающимся в надежной контрацепции, возможно назначение КОК на базе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) в пролонгированном или традиционном режиме [45]. Доказано, что эстрогенный компонент (этинилэстрадиол) диеногест-содержащего КОК (Силует) служит «спасательным кру-

гом», а сам диеногест в дозе 2 мг оказывает потенцирующий патогенетически оправданный эффект в отношении редукции эндометриозидных гетеротопий [35, 36]. Однако на настоящий момент единственным показанием для использования КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста является контрацепция. В этой связи использование данного метода медикаментозной терапии наиболее оправдано у пациенток с эндометриозом, нуждающихся в контрацепции.

- Согласно отечественным рекомендациям (2020 г.), пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза рекомендовано назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) при установленном диагнозе или после хирургического лечения (применение аГнРГ более 6 мес требует назначения add-back-терапии) [8].

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано использовать аГнРГ в качестве терапии 2-й линии (например, если КОК или прогестагены оказались неэффективными) в связи с наличием негативных побочных эффектов [28]. При длительном использовании (более 3 мес) аГнРГ пациентка входит в состояние выраженной гипозестрогении, из-за чего у нее развивается ряд негативных побочных эффектов: нейровегетативная симптоматика (приливы), различные психоэмоциональные девиации, снижение минеральной плотности костной ткани и др.

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано рассматривать вопрос о назначении антагонистов ГнРГ (антГнРГ) для уменьшения эндометриоз-ассоциированной боли [28].

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным эндометриозом рекомендовано использовать антГнРГ в качестве терапии 2-й линии (например, если КОК или прогестагены оказались неэффективными) в связи с их побочными эффектами [28].

Важно отметить, что сейчас все чаще освещается вопрос использования антГнРГ в качестве актуальной замены «классических» агонистов. Данная группа препаратов вызывает быстрое и вместе с тем обратимое подавление уровня гонадотропных гормонов без периода стимуляции гипофиза в течение 1–2 нед, характерного для аГнРГ и способного спровоцировать рецидивы эндометриоза даже в такой короткий срок. Кроме того, даже при длительном использовании (более 12 мес) антГнРГ демонстрируют более высокий профиль безопасности и не вызывают столь сильную гипозестрогению. В этой связи данная группа препаратов в будущем может рассматриваться как более предпочтительный вариант в сравнении с классическими аГнРГ.

ЭКЯ: сочетанная классика

Эпидемиология

ЭКЯ, или эндометриомы яичников, являются одной из наиболее частых форм наружного генитального эн-

дометриоза. По различным данным, ЭКЯ обнаруживаются у 2–10% репродуктивного возраста и у 50% пациенток с верифицированным бесплодием [7]. В общей структуре эндометриоза распространенность эндометриом варьирует от 17 до 44%, при этом двусторонние кисты отмечаются у 28% пациенток [8–10]. При этом наиболее важным вопросом является infertility, ассоциированная с ЭКЯ, ведь по последним данным эта форма эндометриоза является главной причиной бесплодия у пациенток в сравнении с другими фенотипами эндометриозидных поражений [11, 12]. Данный тезис подтверждается результатами исследования В. Улмаза Ханеги и соавт. (2019 г.). Авторы выявили, что у пациенток с ЭКЯ отмечалось прогрессирующее снижение антимюллерова гормона. Аналогичная тенденция в отношении снижения антимюллерова гормона отмечалась у пациенток, перенесших цистэктомия, в результате которой темпы снижения маркера овариального резерва оказались выше, чем таковые у пациенток с начальной стадией ЭКЯ [14].

Патогенез

Патогенетический базис развития ЭКЯ не отличается от описанного выше, применимого ко всем другим фенотипам эндометриоза. Однако в контексте эндометриом необходимо отметить особенности инвазии эндометриальных фрагментов в яичнике. На настоящий момент описаны три основных предполагаемых механизма:

1. Поверхностная имплантация и инвагинация коркового слоя яичников. Предполагается, что наличие адгезий между яичником и задним листком широкой связки матки может приводить к миграции ретроградной менструальной крови в области яичника. Затем возникают инвагинация коркового слоя яичника и последующее накопление крови с фрагментами эндометрия в образовавшемся «кармане» с последующим образованием кисты [47].

2. Поверхностная имплантация и инвазия желтого тела. Данная теория предполагает происхождение и накопление крови из сосудов желтого тела. Предполагается, что наличие эндометриозидных гетеротопий в корковом слое яичника и стриктур в полости малого таза приводит к нарушению резорбции скапливаемой крови и последующему образованию эндометриом [48].

3. Метоплазия инвагинированных мезотелиальных включений. Данная теория была выдвинута иностранными коллегами, обнаружившими инвагинации эпителия яичников в комплексе с эндометриозидными гетеротопиями в тканях. По мнению исследователей, в данном случае первоначально возникает инвагинация мезотелия в кортекс яичника с последующей метоплазией эпителиальной ткани в эндометриально-подобную [49].

Диагностика

В сравнении с ППЭ использование методов непрямого визуализации для диагностики овариального эндометриоза имеет существенно большую информативность.

Согласно имеющимся данным, показатели чувствительности и специфичности трансвагинального УЗИ составили 93% и 96%, а для МРТ – 91% и 95% соответственно [50, 51]. Исходя из этого, в контексте диагностики ЭКЯ УЗИ и МРТ являются крайне информативными и эффективными методами.

Лечение

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), при наличии показаний к хирургическому вмешательству у женщин с ЭКЯ врачи должны выполнять цистэктомию вместо дренирования и электрокоагуляции для вторичной профилактики эндометриоз-ассоциированной дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли.

- Согласно отечественным (2020) и международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с ЭКЯ рекомендована энуклеация стенки эндометриоидной кисты после ее опорожнения и промывания полости с использованием лапароскопического доступа (при возможности) для полного удаления патологического процесса, морфологической верификации диагноза и уменьшения частоты рецидивирования [8, 28]. Определение лечебной тактики у пациенток с верифицированным эндометриозом яичников является наиболее дискуссионным. Общепринято использование хирургической тактики при наличии эндометриоидных кист размером более 3–4 см [30]. Однако и в данном случае необходимы индивидуальное рассмотрение каждой ситуации и оценка потенциального риска у пациенток с ЭКЯ. Это связано с возможным снижением овариального резерва у пациенток при удалении части яичника, которое могло бы не возникнуть при проведении медикаментозной терапии, арсенал которой совпадает с таковым при ППЭ. Именно поэтому определение тактики ведения у пациенток с ЭКЯ должно осуществляться строго индивидуально и опираться на ряд показателей, как и при эндометриозе других локализаций.

- Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), после хирургического лечения ЭКЯ женщинам, не планирующим беременность, рекомендуется использование длительной гормональной терапии (например, КОК или диеногест) для вторичной профилактики рецидивов эндометриоза и связанных с эндометриозом симптомов [28].

- По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ЭКЯ, с целью профилактики рецидивов целесообразно использовать курс диеногеста в течение как минимум 6 мес и более (Зафрилла) в непрерывном режиме [45]. Эффективность использования диеногеста (Зафрилла) для профилактики постоперационных рецидивов ЭКЯ была доказана в исследовании, проведенном под руководством В.Е. Радзинского (2021 г.), в котором приняли участие 104 пациентки с предшествующей операцией по поводу ЭКЯ. Пациентки были разделены на две группы: экспериментальную (n=82), в которой пациентки после операции при-

нимали ежедневно диеногест (Зафрилла) в дозе 2 мг/сут, и контрольную (n=22), в которой пациентки не получали противорецидивной терапии. В результате было выявлено, что с помощью гормональной терапии удалось снизить частоту рецидивирования ЭКЯ в 18,6 раза по сравнению с группой контроля. Кроме того, был подтвержден патогенетический эффект диеногеста в отношении редукции эндометриоза: экспрессия провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-α) и СА-125 оказалась статистически значимо ниже в экспериментальной группе. Не менее важным оказалось позитивное влияние диеногеста на редукцию алгологических паттернов эндометриоза: оценки по шкалам NRS и VAS снизились в 2,5 ($p<0,001$) и 5 раз ($p<0,001$) через 3 и 6 мес соответственно [44].

- Пациенткам после операции по поводу ЭКЯ, нуждающимся в контрацепции, возможно назначение КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) в качестве противорецидивной терапии. Высокий противорецидивный потенциал КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (Силует) был продемонстрирован в научных исследованиях А.И. Давыдова и соавт. Согласно полученным данным, использование диеногест-содержащего КОК после этанольного склерозирования ЭКЯ позволяет снизить частоту рецидивов ЭКЯ всего до 2%. Кроме того, использование данного КОК в постоперационном периоде позволяет существенно повысить комплаентность пациенток, а также демонстрирует крайне благоприятный профиль безопасности за счет низкой частоты развития нежелательных побочных реакций [46].

ГИЭ: много controversий – мало консенсусов Эпидемиология

Не менее актуальным клиническим фенотипом является ГИЭ, который представляет собой наиболее агрессивную форму, встречающуюся у 20% пациенток с верифицированным эндометриозом [17]. Ключевой особенностью данной формы заболевания является инвазия эндометриоидных очагов на глубину 5 мм и более в окружающие анатомические структуры, покрытые брюшиной. Необходимо отметить существующую градацию ГИЭ на несколько стадий, отмеченных в зарубежной литературе: 1-й тип подразумевает очаги глубиной более 5 мм (классический), а 2 и 3-й типы включают гетеротопии с глубиной инвазии более 5 мм и диаметром более 1 см [18]. Кроме того, важно отметить, что, как и ЭКЯ и ППЭ, ГИЭ изолированно отмечается крайне редко – всего у 6,5% пациенток [19]. Наиболее часто ГИЭ поражает крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку, влагалище, пузырно-маточные связки, а также ректосигмоидный отдел толстой кишки, аппендикс, слепую кишку и мочевыводящие пути [22].

Также необходимо упомянуть, что обнаружение ГИЭ во взрослом возрасте может указывать на то, что данная форма является длительно персистирующим процессом или же поздней стадией эндометриоза, что также

создает ряд трудностей на пути клинического менеджмента [20].

Патогенез

Подтверждением факта того, что ГИЭ – прогрессирующее уже существовавших гетеротопий, является доказанное повышение экспрессии в очагах ГИЭ факторов инвазии (матриксных металлопротеиназ и активинов) в сравнении с ППЭ и ЭКЯ [21]. Однако кроме этого ГИЭ обладает рядом других патогенетических особенностей в сравнении с другими формами эндометриоза.

Гистологическая картина ГИЭ отличается от таковой при любой другой локализации и характеризуется наличием высокодифференцированных железистых клеток, стромальных клеток, а также большого количества недифференцированных железистых клеток [52]. При этом наличие недифференцированных клеток обусловлено появлением резистентности клеток гетеротопий к воздействию перитонеальной жидкости.

Не менее важной особенностью ГИЭ является уникальный рецепторный профиль клеток, которые гиперэкспрессируют все типы рецепторов (ER α , ER β , PR), в то время как при других формах эндометриоза отмечается дисбаланс экспрессии рецепторов (снижение экспрессии PR и повышение экспрессии ER) [53].

Кроме того, при ГИЭ отмечается более интенсивный неоангиогенез с гиперэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и рецепторов VEGF 2-го типа, что приводит к повышению сосудистой плотности очагов ГИЭ в сравнении с эндометриозом других локализаций [54].

Таким образом, необходимо отметить, что ГИЭ является особенной формой заболевания, из-за чего на настоящий момент невозможно точно установить, является ли он прогрессией уже имеющегося эндометриоза или же формой, появившейся *de novo*. Однако уже исходя из патогенетических особенностей становится ясно, что ГИЭ является наиболее агрессивным фенотипом эндометриоза.

Диагностика

Основной диагностической особенностью и вместе с этим трудностью является прорастание ГИЭ в близлежащие органы и ткани малого таза. Однако несмотря на это использование трансвагинального УЗИ демонстрирует достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (79% и 94% соответственно) [55]. При этом диагностическое превосходство МРТ над УЗИ по данным показателям не отмечается, из-за чего МРТ для диагностики ГИЭ может использоваться лишь при получении сомнительных результатов сонографии и для подтверждения диагноза [56].

Лечение

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), у пациенток с верифицированным

ГИЭ возможно рассмотрение хирургического удаления гетеротопий для снижения интенсивности эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома и повышения качества жизни пациентки [8]. Аналогичная ситуация отмечается и в случае ГИЭ, в отношении которого также нет четко обозначенного преимущественного метода лечения. При выборе тактики менеджмента пациентки ГИЭ необходимо опираться на стадию заболевания, тяжесть клинической симптоматики, репродуктивные планы и наличие признаков стенозирования [29]. Кроме того, доказано, что ни одна из методик хирургического вмешательства при ГИЭ не имеет превосходства. Особенностью хирургического лечения ГИЭ также является необходимость включения в хирургическую команду специалистов соответствующего профиля (колопроктолог, уролог и т.д.).

• Согласно международным рекомендациям (ESHRE, 2022), для профилактики рецидивов ГИЭ и связанных с ним симптомов можно рассмотреть возможность длительного использования послеоперационной гормональной терапии (диеногест) [28].

• По данным отечественных коллег, после операции, выполненной по поводу ГИЭ, необходимо рассмотреть вопрос о назначении длительного курса диеногеста (Зафрилл) в непрерывном режиме [45].

Заключительное слово незаконченной истории

Резюмируя сказанное важно отметить, что на настоящий момент эндометриоз является одной из немногих нерешенных проблем современной гинекологии. Мы рассмотрели особенности трех ключевых фенотипов эндометриоза (ППЭ, ЭКЯ и ГИЭ), а также современные возможности их лечения. Однако наиболее часто данные клинические фенотипы эндометриоза переплетаются и редко существуют изолированно. И в этой связи необходимо персонифицированное рассмотрение каждого клинического кейса с комплексной оценкой анамнестических данных и учетом потребностей самой пациентки.

В этой связи необходимо помнить о том, что хирургический и медикаментозный методы лечения эндометриоза являются равноценными и не должны противопоставляться друг другу.

Безусловно, «болезнь-загадка» по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, однако благодаря разработке современных терапевтических методов и совершенствованию имеющихся хирургических подходов мы можем полностью контролировать симптомы (тазовая боль и бесплодие), мы уверены, что в не столь далеком будущем данное заболевание «выйдет из моды» и не войдет в нее вновь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Upd* 2019; 25 (4): 473–85.
2. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
3. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 3–7.
4. Cardoso JV, Machado DE, Silva MCD et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2021; 20: 1057–67.
5. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Investig* 2014; 78: 1–9.
6. Florova MS, Yarmolinskaya MI, Potin VV. Prospects of metformin in the treatment of endometriosis. *J Obstet Women's Dis* 2017; 66 (2).
7. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–12.
8. Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». 2020. Federal clinical guidelines "Endometriosis". 2020 (in Russian).
9. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M et al. Management of endometriomas. *Semin Reprod Med* 2017; 35 (1): 25–30. DOI:10.1055/s-0036-1597126
10. Hoyle AT, Puckett Y. Endometrioma. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2021.
11. Stern JE, Luke B, Tobias M et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2015; 103: 1438–45.
12. Cohen J, Ziyat A, Naoura I et al. Effect of induced peritoneal endometriosis on oocyte and embryo quality in a mouse model. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 263–70.
13. Piriye E, Schiermeier S, Römer T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 263: 20–4.
14. Yilmaz Hanege B, Güler Çekiş S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn* 2019; 11 (2): 151–7.
15. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–68.
16. Horne AW, Daniels J, Hummelshoj L et al. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? *BJOG* 2019; 126 (12): 1414.
17. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68 (4): 585–96.
18. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan LV et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012; 98 (3): 564–71.
19. Tosti C, Pinzausti S, Santulli P et al. Pathogenetic mechanism of deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22 (9): 1053–9.
20. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014; 20 (7): 591–8.
21. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril* 2008; 90 (1): 148–55.
22. Русина Е.И., Яромлинская М.И., Пьянкова В.О. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против. *Гинекология*. 2020; 5. Русина Е.И., Яромлинская М.И., Пьянкова В.О. Deep infiltrative endometriosis. Controversial issues: pros and cons. *Gynecology*. 2020; 5 (in Russian).
23. Quintana RL. Endometriosis infiltrativa profunda en la vejiga, resección quirúrgica por laparoscopia. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Revista Mexicana De Medicina De La Reproducción* 2022; 13 (d).
24. Kor E et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Res Notes* 2020; 13: 1–8.
25. Gete DG, Doust J, Mortlock S et al. Associations between endometriosis and common symptoms: findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Obstet Gynecol* 2023.
26. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784–96.
27. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 354.e1–354.e12.
28. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis. 2022.
29. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Somigliana E. We Can Work It Out: The hundred years' war between experts of surgical and medical treatment for symptomatic deep endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (3): 356–9.
30. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20 (5): 114. DOI: 10.3892/etm.2020.9242. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32989392; PMCID: PMC7517518.
31. Kim HJ et al. Dienogest May Reduce Estradiol-and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture-and Mouse Model-Based Study. *Biomedicine* 2022; 10 (11): 2992.
32. Zakhari A et al. Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Min Invasive Gynecol* 2020; 27 (7): 1503–10.
33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология*. 2021; 23 (4): 314–23. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097
34. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Efficiency of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 314–23. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097 (in Russian).
35. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. *Al-Qadisiyah Med J* 2019; 15 (1): 109–12.
36. Оразов М.Р., Раевская О.А., Москвичева В.С. Перебирая фолианты. Ведение больных эндометриозом: обновленный гайд-лайн ESHRE (2022). Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. Оразов М.Р., Раевская О.А., Москвичева В.С. Going through the volumes. Management of endometriosis: updated ESHRE guideline (2022). News bulletin. Ed. V.E. Radzinsky. M.: Editorial office of the magazine StatusPraesens, 2022. (in Russian).
37. Тихомиров А.Л. Триггеры и профилактика эндометриоза. Трудный пациент. 2019; 17 (8-9): 13–9.
38. Laganà AS et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22): 5615.
39. Han SJ, Lee JE, Cho YJ et al. Genomic Function of Estrogen Receptor β in Endometriosis. *Endocrinology* 2019; 160: 2495–516.
40. Fukui A et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85 (4): e13342.
41. Melioli G, Semino C, Semino A et al. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1993; 30 (4): 218–27. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1993.tb00623
42. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci* 2021; 22 (19): 10554.
43. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–96.
44. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O et al. ESHRE guideline: Endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022; 26.
45. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (3): 53. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Efficiency of relapse prevention after surgical treatment of ovarian endometriosis. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2022; 21 (3): 53. (in Russian).
46. Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Профилактика рецидивов эндометриоза: сказки братьев Гримм или суровая реальность в классическом бальзаковском жанре. *Women's Clinic*. 2022; 4: 57–65.

- Orazov M.R., Dolgov E.D. Prevention of relapse of endometriosis: fairy tales of the Brothers Grimm or harsh reality in the classical Balzac genre. *Women's Clinic*. 2022; 4: 57–65 (in Russian).
46. Давыдов А.И., Михалева Л.М., Хабарова М.Б. и др. Эндометриодная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (3): 130–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137
Davydov A.I., Mikhaleva L.M., Khabarova M.B. and others. Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2022; 21 (3): 130–7. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137 (in Russian).
 47. Brosens IA. Endometriosis.
 48. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P et al. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas.
 49. Donnez J, Nisolle M, Gillet N et al. Large ovarian endometriomas.
 50. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009591.
 51. Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 1825–33.
 52. Abrao M, Neme R, Carvalho F et al. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82.
 53. Estrogen Receptor α , Progesterone Receptor, and Progesterone Receptor B Proteins in Rectosigmoid Endometriosis: A Tissue Microarray Study. *Reprod Sci* 2014; 22: 31–7.
 54. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22: 1053–9.
 55. Guerriero S, Saba L, Ajossa S et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 1189–98.
 56. Moura APC, Ribeiro HSAA, Bernardo WM et al. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14: e0214842.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Поступила в редакцию: 01.12.2023

Поступила после рецензирования: 06.12.2023

Принята к публикации: 06.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgenii D. Dolgov – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 01.12.2023

Revised: 06.12.2023

Accepted: 06.12.2023