

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

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

2021 | TOM VOL. 23 | № ISS. 6

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

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

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, Российское общество
акушеров-гинекологов, Москва, Россия

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

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

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

Краснопольский Владислав Иванович, академик
РАН, д.м.н., профессор, Московский областной
научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные

редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Виктория Гусовская,
Алина Винокурова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

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



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

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФС77-63961. Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 15 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

consiliummedicum.ru

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

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

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

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

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

Science Editor:
Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Victoria Gusovskaya,
Alina Vinokurova, Mariia Manziuk

Design and layout: Sergey Sirotni

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Гинекологические проблемы, опосредованно связанные с патологией перианальной области и колопроктологией
А.А. Хрянин, Д.Р. Маркарян, М.А. Агапов, В.К. Бочарова 472

Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде 480

Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза
О.О. Кабанова, А.Г. Мелкумян, Л.В. Кречетова, И.В. Менжинская, С.В. Павлович 485

Нейрофизиологические механизмы боли и ее количественная оценка при эндометриозе
В.В. Логинов, А.В. Вартанов, С.А. Фейгин, С.В. Павлович 493

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения
М.А. Курцер, Н.М. Егикян, Н.А. Савельева, О.В. Синицына, М.А. Ватагина, Ю.Ю. Кутакова 499

Заболевания шейки матки после субтотальной гистерэктомии (современные аспекты диагностики и тактика ведения)
А.Х. Каранашева, Ю.Э. Доброхотова 504

Роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности
А.И. Федорова, Е.И. Новиков, Е.А. Гринь, А.Е. Мягков, А.И. Коптелова 509

Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника
С.С. Аганезов, А.В. Кузьмина, В.Н. Эллиндиди, К.Э. Гогичашивили, Н.В. Аганезова 516

Профилактика резус-сенситизации беременных женщин. Опыт применения препарата антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н
Н.Р. Нуриев, Р.И. Габидулина, Д.И. Галаутдинова 524

Возможности квадрупольной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов
Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, И.Ю. Ильина, Е.Н. Карева, С.А. Залесская, Т.С. Нагиева, В.И. Комаров, А.И. Гришин, П.А. Шадрова, А.Ю. Азимова 529

Эндометриомы: эффективность комбинированного лечения
Н.В. Артымук, О.А. Зотова, Е.Н. Ваулина 536

Прогностическое значение определения матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в фолликулярной жидкости у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения
О.А. Маринова, Л.И. Трубникова, М.Л. Албутова 542

Роль мутаций генов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути в снижении овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с глубоким инфилтративным эндометриозом
О.А. Мелкозерова, Е.О. Окулова, А.А. Михельсон, Т.Б. Третьякова 548

Полиморфизм гена EGF материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода
О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносоев 554

Акушерские аспекты гемолитической болезни новорожденных при ABO-изоиммунизации
Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Н.Ю. Ручейкина 559

Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами
И.Ю. Торшин, Н.И. Тапильская, Н.К. Тетруашвили, О.А. Лиманова, С.И. Малявская, О.А. Громова 563

Сексуальные расстройства у женщин с хроническим сальпингоофоритом как вариант биопсихосоциальной модели
В.Г. Коновалов, В.Д. Менделевич 571

Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом
А.В. Зайцев, О.А. Арефьева, Н.А. Сазонова, В.Д. Мельников, Ю.А. Ким, А.А. Ширяев, А.О. Васильев, И.О. Грицков, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкар 578

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Л.М. Леффада 586

Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных
С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, Л.М. Атуева, О. Насри, Е.С. Синчихина 592

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Спонтанно наступившая беременность у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай
Е.Е. Краевая, Н.П. Макарова, А.А. Бабаян, Е.А. Калинина 597

ЛЕКЦИЯ

Патогенез опущения влагалища с формированием ректоцеле
В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.В. Крестинин, М.С. Лологаева 601

CONTENTS

REVIEWS

Gynecological conditions related to the perianal area and coloproctology
Aleksy A. Khryanin, Daniil R. Markaryan, Mikhail A. Agapov, Valentina K. Bocharova 472

Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management
Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Marina B. Khamoshina, Liudmila M. Mikhaleva, Sevinc Ya. Ismailzade 480

The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis
Olga O. Kabanova, Arika G. Melkumian, Liubov V. Kretchetova, Irina V. Menzhinskaya, Stanislav V. Pavlovich 485

Neurophysiological mechanisms of pain and its quantitative assessment in endometriosis
Viktor V. Loginov, Alexander V. Vartanov, Semen A. Feigin, Stanislav V. Pavlovich 493

ORIGINAL ARTICLES

Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section
Mark A. Kurtser, Natalya M. Egikyan, Natalia A. Savelyeva, Olga V. Sinitsyna, Maria A. Vatagina, Yuliya Yu. Kutakova 499

Cervical diseases after subtotal hysterectomy (modern aspects of diagnosis and tactics of management)
Albina Kh. Karanasheva, Yulia E. Dobrokhotova 504

The role of chronic cervicitis and disorders of local immunity of the cervix in the etiology of undeveloped pregnancy
Anna I. Fedorova, Evgenii I. Novikov, Ekaterina A. Grin, Andrei E. Myagkov, Anna I. Koptelova 509

Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the corpus luteum of the ovary
Sergey S. Aganezov, Anastasiya V. Kuzmina, Vera N. Ellinidi, Ksenia E. Gogichashvili, Natalia V. Aganezova 516

Prophylaxis of rhesus-sensitization of pregnant women. Experience of anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N using
Nail R. Nuriev, Rushania I. Gabidullina, Diana I. Galautdinova 524

Possibilities of quadrupolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after surgery for pelvic organ prolapse
Yulia E. Dobrokhotova, Igor I. Grishin, Irina Yu. Il'ina, Elena N. Kareva, Sofia A. Zaleskaya, Tamara S. Nagieva, Vladimir I. Komagorov, Aleksandr I. Grishin, Polina A. Shadrova, Amina Yu. Azimova 529

Endometriomas: the effectiveness of combination treatment
Natalia V. Artyumuk, Olga A. Zotova, Ekaterina N. Vaulina 536

Prognostic value of determination of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in follicular fluid in patients in vitro fertilization programs
Olga A. Marinova, Larisa I. Trubnikova, Marina L. Albutova 542

The role of mutations in the PI3K/AKT/mTOR signal pathway in decreasing ovarian reserve in reproductive patients with deep infiltrative endometriosis
Oxana A. Melkozerova, Ekaterina O. Okulova, Anna A. Mikhelson, Tatyana B. Tretyakova 548

Polymorphism of the maternal EGF gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study
Oleg V. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov 554

Obstetric aspects of hemolytic disease of the newborn with ABO-isoimmunization
Iuliia A. Dudareva, Valentina A. Gureva, Natalia Yu. Rucheikina 559

Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age
Ivan Yu. Torshin, Natalia I. Tapilskaya, Nana K. Tetrushvili, Olga A. Limanova, Svetlana I. Malyavskaya, Olga A. Gromova 563

Sexual disorders in chronic salpingo-oophoritis as a variant of the biopsychosocial model
Vladislav G. Kononov, Vladimir D. Mendelevich 571

Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis
Andrei V. Zaitsev, Oksana A. Arefeva, Natalia A. Sazonova, Vladimir D. Melnikov, Yuriy A. Kim, Arseniy A. Shiryaev, Alexander O. Vasilyev, Igor O. Gritskov, Alexander V. Govorov, Dmitry Yu. Pushkar 578

BEST PRACTICE

Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age
Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Lemina M. Leffad 586

Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women
Sergey P. Sinchikhin, Lusine V. Stepanyan, Lyubov M. Atueva, Onsi Nasri, Ekaterina S. Sinchikhina 592

CASE REPORT

Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian failure after ovarian platelet-rich plasma injection. Case report
Elizaveta E. Kraevaya, Natalia P. Makarova, Alina A. Babayan, Elena A. Kalinina 597

LECTURE

Pathogenesis of vaginal prolapse with the formation of rectocele: a review
Viktor E. Radzinsky, Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Mikhail V. Krestinin, Milana S. Lologaeva 601

Гинекологические проблемы, опосредованно связанные с патологией перинальной области и колопроктологией

А.А. Хрянин^{✉1,2}, Д.Р. Маркарян³, М.А. Агапов³, В.К. Бочарова⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

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

Аннотация

Данная статья предназначена для специалистов, которые проводят лечение и коррекцию заболеваний перинальной области и тазового дна. Тазовое дно представляет собой пространство, в котором органы различных систем имеют общее происхождение и расположены в тесном контакте друг с другом. Ввиду перечисленных особенностей необходимо помнить о частом сочетании с нарушениями со стороны соседних органов и систем. Авторы обсуждают наиболее актуальные и часто встречающиеся проктологические и урологические проблемы беременных и родильниц, включая повреждение промежности при вагинальных родах с развитием анального недержания и недержания мочи, ректоцеле, пролапс и выпадение тазовых органов. Представлены детальное описание всех анатомических структур, задействованных в патологическом процессе, а также основные этапы эмбрионального развития. Подробно с точки зрения современных анатомо-физиологических данных разобраны нарушения, лежащие в основе дисфункций тазовых органов. Представлены диагностические протоколы и тактические подходы к выбору лечения. Особое внимание уделено точкам взаимодействия смежных специалистов (урологов и проктологов) и необходимости их совместного участия в лечебно-диагностическом процессе. Колоректальные хирурги должны быть осведомлены о часто ассоциированных гинекологических патологиях, описанных в данной статье. Сотрудничество смежных специалистов, специализирующихся на лечении различных систем тазового дна, необходимо для обмена опытом и улучшения качества оказания помощи данной категории пациентов. Статья иллюстрирована оригинальными рисунками и клиническими примерами «до и после».

Ключевые слова: дисфункция тазовых органов, пролапс тазовых органов, ректоцеле, выпадение прямой кишки, цистоцеле, OASIS, родовая травма промежности, анальная инконтиненция, недержание мочи, эндометриоз

Для цитирования: Хрянин А.А., Маркарян Д.Р., Агапов М.А., Бочарова В.К. Гинекологические проблемы, опосредованно связанные с патологией перинальной области и колопроктологией. Гинекология. 2021;23(6):472–479. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201150

REVIEW

Gynecological conditions related to the perianal area and coloproctology

Aleksey A. Khryanin^{✉1,2}, Daniil R. Markaryan³, Mikhail A. Agapov³, Valentina K. Bocharova⁴

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

This review is addressed to the specialists who treat and correct pathologies of the perianal area and pelvic floor. The pelvic floor area is a space in which the organs of different systems have a common origin and a common framework, therefore they are located in close contact with each other. In view of these features, all specialists working with pelvic floor dysfunction should be aware of the possible combination with disorders from neighboring organs and systems. The article discusses the most urgent and common proctological and urological problems of pregnant women and maternity women, including perineal damage during vaginal childbirth with the development of anal incontinence and urinary incontinence, rectocele, prolapse and prolapse of pelvic organs. The paper presents a detailed description of all anatomical structures involved in the pathological process, as well as their gradual embryonic development. The article presented in details the disorders, which are lying in the base of pelvic organ dysfunctions, from the point of view of modern anatomical data, and discussed different diagnostic protocols and tactical approaches to the choice of treatment. Special attention is paid to the points of interaction of related specialists (urologists and proctologists) and the need for their joint participation in the medical and diagnostic process. Colorectal surgeons should be aware of the frequently associated gynecological pathologies described in this article. The cooperation of related specialists in the field of working with pelvic floor pathology is necessary to exchange experience and improve the quality of care for this category of patients. The article is illustrated with original drawings and clinical examples "before and after".

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ, президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

Маркарян Даниил Рафаэлевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-2711-2400

Агапов Михаил Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-6569-7078

Бочарова Валентина Константиновна – врач-ординатор каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-4671-7288

✉Aleksey A. Khryanin – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University, Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists. E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

Daniil R. Markaryan – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0003-2711-2400

Mikhail A. Agapov – D. Sci. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-6569-7078

Valentina K. Bocharova – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-4671-7288

Keywords: pelvic organ disorders, pelvic organ prolapse, rectocele, rectal prolapse, cystocele, OASIS, perineal birth trauma, anal incontinence, urinary incontinence, endometriosis

For citation: Khryanin AA, Markaryan DR, Agapov MA, Bocharova VK. Gynecological conditions related to the perianal area and coloproctology. Gynecology. 2021;23(6):472–479. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201150

Введение

Эмбриогенез органов и систем малого таза представляет собой один из самых сложных этапов развития плода. В результате органогенеза в относительно малом пространстве таза, ограниченном статичными костными структурами, концентрируются сразу три важнейшие системы – мочевыделительная, половая и дистальная часть пищеварительной. Очевидно, что, являясь результатом развития из единых эмбриональных закладок, эти системы тесно связаны в анатомическом и функциональном плане.

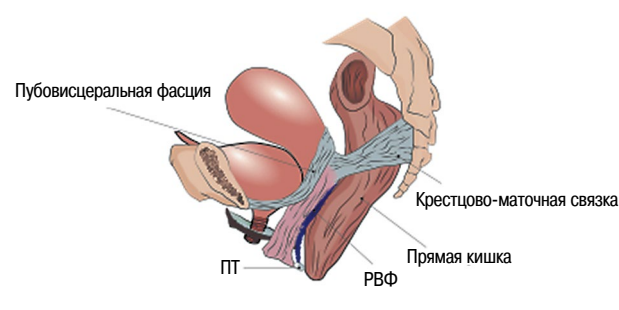
Во время эмбрионального развития уроректальная перегородка разделяет клоаку на передний урогенитальный синус, который в итоге превращается в уретру и мочевой пузырь, и задний аноректум. Имея общее происхождение, органы малого таза выполняют схожие функции: выступают в качестве резервуаров, позволяющих хранить и своевременно эвакуировать мочу или кал, обеспечивая контролируемое опорожнение соответствующих органов. Тазовые органы также имеют общий каркас – тазовое дно, представленное мощными мышечными и фасциальными структурами. Иннервация тазовых органов также осуществляется из одних нервных сплетений, корешков и ганглиев. Для удобства и область малого таза разделяют на три отдела (компартамента). У женщин средний компартмент малого таза занимают влагалище и матка, которые также способствуют поддержке остальных тазовых органов через свои тесные соединительнотканые связи с боковыми стенками таза. Неудивительно, что анатомические и функциональные нарушения тазовых органов часто сосуществуют. Так, например, недержание мочи (НМ) присутствует у 10–40% пациенток с проблемой недержания кала [1], аналогично 1/3 пациенток, консультированных по поводу НМ, страдают сопутствующим недержанием кала. Пропалс органов малого таза во всех своих проявлениях (от внутренней инвагинации прямой кишки и пролабирования стенок влагалища до полностенного выпадения матки, прямой кишки и/или мочевого пузыря) приводит к нарушению эвакуации содержимого или его недержанию. Процесс опущения и дисфункции тазового дна всегда многофакторный и мультиорганный, почти всегда затрагивающий несколько смежных компартментов. Поэтому всем специалистам, работающим с разнообразием дисфункций тазового дна, необходимо помнить о возможном сочетании с нарушениями со стороны соседних органов и систем.

Пропалс тазовых органов

Пропалс тазовых органов (ПТО) превалирует в основном среди женского населения, мировая распространенность ПТО достигает 9%, и при этом около 10% женщин с этой проблемой требуется хирургическая коррекция [2]. В анкетном опросе женщин в возрасте от 40 до 60 лет 15% респонденток сообщили об ощущении тяжести в области тазовых органов, 4% – о выпадении гениталий и 12% – о необходимости введения пальцев во влагалище или промежность для облегчения дефекации [3]. S. Swift [4] продемонстрировал, что во время рутинных гинекологических осмотров около 1/2 женщин имели некоторую степень слабости мышц влагалища. Крайне важно отличать симптоматический и бессимптомный ПТО, поскольку лечение показано только женщинам с симптомным течением.

Рис. 1. Фасциальная поддержка матки и влагалища.

Fig. 1. Fascial support of the uterus and vagina.



Влагалище и шейка матки поддерживаются париетальной фасцией таза – слоем плотной соединительной ткани, покрывающей леваторную мышцу и дающей плотный соединительнотканый отрог, разделяющий прямую кишку и влагалище – ректовагинальная фасция (РВФ). Передняя стенка влагалища находится в тесном контакте с мочевым пузырем и мочеиспускательным каналом и при смещении последних дислоцируется совместно; таким образом, передний вагинальный пролапс также называется цистоцеле или уретроцеле в зависимости от местоположения пролапса. Симптомы ПТО переднего компартмента обычно включают тянущую боль при натуживании и вертикализации, ощущение инородного тела в промежности, а также выпадение передней стенки влагалища (точнее, пролабирование мочевого пузыря через переднюю стенку влагалища) и могут сопровождаться НМ. «Переднее выпадение влагалища» является более предпочтительным термином, так как физикальное обследование не позволяет определить, какой орган на самом деле выпячивает стенку влагалища: помимо мочевого пузыря и уретры может происходить интерпозиция петель кишечника в пузырно-маточное углубление. Задний свод влагалища связан с брюшиной дугласова кармана (прямокишечно-маточное углубление), поэтому пролапс свода влагалища может быть трудно отличим от энтероцеле без специальных методов исследования – дефекографии, магнитно-резонансной (МРТ)-дефекографии. Каждый отдел влагалища имеют свой поддерживающий аппарат [5], позволяющий органам малого таза оставаться в своем анатомическом положении (рис. 1). Опару верхней трети влагалища и шейки матки представлена параметрием и связочным комплексом, включающим маточно-крестцовые и кардинальные связки. Средняя треть влагалища растянута горизонтально и прикреплена к боковой стенке таза короткими волокнами от сухожильной дуги таза – утолщенной полосе париетальной фасции таза, простирающейся от задней поверхности лобковой кости до крестца. Дистальная треть влагалища прочно и непосредственно соединена с окружающими органами и тканями, включая мочеиспускательный канал и пуборектальную часть мышцы-леватора при помощи пубовисцеральной фасции, ректовагинальной перегородки и промежностного тела (ПТ), а также поверхностных мышц промежности и анальных сфинктеров. Задняя стенка влагалища практически на всем протяжении интимно связана с прямой кишкой и анальным каналом.

Основную опору для всех органов малого таза осуществляет m. levator ani (рис. 2).

Рис. 2. Основа тазового дна – мышца, поднимающая задний проход (m. levator ani), состоящая из трех основных компонентов: ПРМ, ПКМ, ЛКМ. ПВМ – самая дистальная и медиальная часть леваторной воронки, охватывающая прямую кишку и влагалище.

Fig. 2. The base of the pelvic floor – levator ani muscle which consist of three muscles: puborectal, ileococcygeus and pubococcygeus.

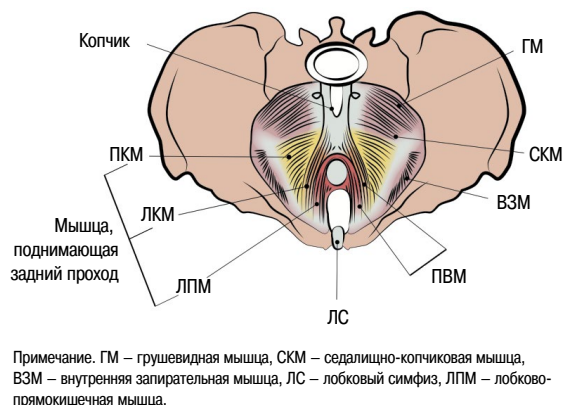
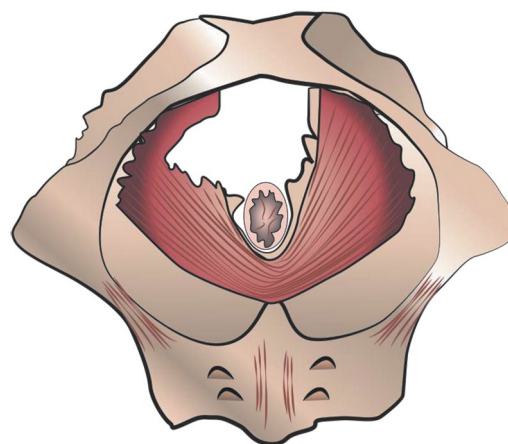


Рис. 3. Схема типичного разрыва пубовисцеральной части леваторного дна: разорваны пубовисцеральная фасция и одноименная мышца.

Fig. 3. Typical afterbirth disruption of the pelvic floor muscle: pubovisceral muscle and fascia are damaged.



Мышца, поднимающая задний проход (levator ani), разделена условно на две части: передняя (пуборектальная мышца – ПРМ), действующая как петля, тянущая органы малого таза вперед, и задняя часть (лобково-копчиковая – ЛКМ и илиококцигеальная мышцы), образующая пластину, на которой расположены органы малого таза. С функциональной точки зрения ПРМ и подвздошно-копчиковая мышца (ПКМ) объединяются в пубовисцеральную мышцу (ПВМ). Именно ПВМ подвержена наиболее частым травмам во время естественных родов – такая травма становится причиной последующего опущения и выпадения органов малого таза (рис. 3) [6]. Перечисленные мышцы имеют постоянный базальный тонус, необходимый для поддержки тазовых органов, а также могут сокращаться при волевых усилиях, способствуя удержанию мочи и кала.

Мышцы, поднимающие задний проход, иннервируются передними ветвями из $S_{III}-S_V$ корешков крестцового нерва [7]. Париетальная фасция таза – важнейший статический элемент малого таза – представляет собой плотный слой соединительной ткани, содержащий кровеносные сосуды и нервные волокна, который способствует поддержке тазовых органов путем межорганной «стабилизации» и крепления тазовых органов к боковым стенкам таза. Уретровезикальное соединение составляет острый угол и должно поддерживать в высоком позадилономном положении, чтобы иметь возможность противостоять внезапному повышению давления в брюшной полости и обеспечивать удержание мочи [8]. Уретра прикрепляется дистально к промежностной мембране и к задней части лобковой кости в ее средней части (пубоуретральными связками). Мышечные крепления к m. levator ani способствуют стабильности уретры, обеспечивая заднюю поддержку во время натуживания. Поддержка переднего отдела промежности представлена лобково-шеечной фасцией, или фасцией Гальбана, которая первоначально описана как отдельный лист париетальной фасции таза, отделяющий переднюю стенку влагалища от мочевого пузыря. Более поздние исследования показали, что передняя стенка влагалища и париетальная фасция таза образуют единый слой, который называется висцерофасциальным слоем. Поддержка заднего отдела промежности обеспечивается РВФ, или фасцией Денонвилле, и ПТ (см. рис. 1).

Недавние анатомические диссекции продемонстрировали существование задней сухожильной дуги, закрепляющей и стабилизирующей срединную заднюю стенку влагалища [9]. Переднее выпадение влагалища может быть вызвано смещением боковой опоры (паравагинальный дефект) или разрывом лобково-шеечной фасции (центральный дефект) [9, 10]. Разрывы в лобково-цервикальной фасции обычно лечат через вагинальный доступ путем сшивания фасции по средней линии. Паравагинальные дефекты лечатся либо абдоминально (обычно лапароскопически), либо через вагинальный доступ. Паравагинальное пространство ограничивается вдоль боковой стенки таза, чтобы обеспечить доступ к сухожильной фасции таза. Затем боковые поверхности влагалища фиксируются к боковой стенке таза. К сожалению, частота рецидивов составляет около 15% при любой из представленных оперативных техник. Для снижения частоты рецидивов разработаны новые методы, включающие введение синтетической или биологической сеток. Осложнения, связанные с синтетическими сетками, – довольно частое последствие указанных вмешательств, включают инфекцию, эрозию и диспареунию [11].

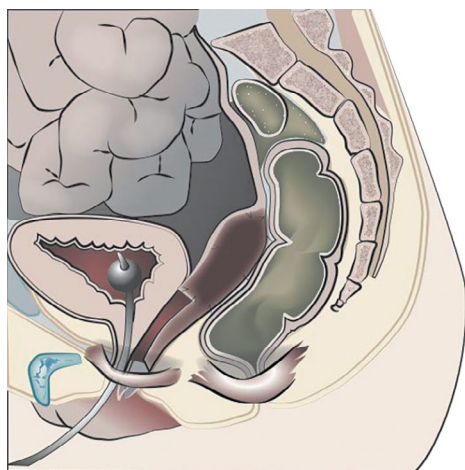
Пролапс передней стенки влагалища часто неразрывно связан, особенно на поздних стадиях заболевания, с пролапсом задней стенки или так называемым апикальным пролапсом, так как оба состояния имеют схожие факторы риска. Абдоминальная (вентральная) сакрокоплексия является одной из наиболее эффективных и безопасных процедур коррекции апикального пролапса. Она может быть выполнена открытым или лапароскопическим доступом с равной эффективностью [12]. Она включает в себя фиксацию стенок влагалища и шейки матки, иногда совместно с прямой кишкой (например, при внутренней инвагинации последней или ее полном выпадении), к мысу крестца (рис. 4).

Именно эта процедура сопровождается наименьшим числом рецидивов и осложнений по сравнению с другими фиксирующими методиками [13]. Частота осложнений не превышает 5% при данном вмешательстве и включает эрозию сетчатых имплантов в соседние органы и/или миграцию сеток, а также инфицирование имплантов [13].

Другие процедуры описаны с использованием вагинального доступа. Основа таких вмешательств заключается в фиксации шейки матки стенок влагалища к крестцово-

Рис. 4. Схема вентральной сетчатой ректоколюпосакропексии.

Fig. 4. Schematic of ventral mesh recto-colposacropexy.



остистым [14], предостной [15] или маточно-крестцовым связкам [16]. Вагинальный путь предпочтителен, когда требуется коррекция других компарментов.

Ректоцеле

Считается, что ректоцеле вызывается дефектом и РВФ, которому часто сопутствует травматическое разрушение ПТ. Основной причиной данной нозологии являются естественные роды (рис. 5).

Ректоцеле встречается у 20–25% женщин после естественных родов [17]. Крайне важно понимать, что ректоцеле может встречаться у нерожавших женщин или у женщин без каких-либо симптомов заболевания и в случае бессимптомного течения не требует хирургической коррекции [18].

Последствия разрыва РВФ и/или тела промежности различны: разрыв РВФ приводит к срединному влагалищному ректоцеле, в то время как разрушение ПТ – к выпячиванию дистальной трети влагалища. Коррекция изолированного ректоцеле обычно выполняется через вагинальный доступ путем ушивания разрыва ректовагинальной перегородки (РВФ) и иссечения избытка задней стенки влагалища (рис. 6).

Промежность восстанавливается путем ушивания промежностной мембраны (перинеография), а усиление РВП происходит путем пликация мышц леватора. Указанное вмешательство показывает прекрасные анатомические результаты, так как не просто выравнивает анатомические взаимоотношения органов, но и дополнительно укрепляет РВП [19]. Использование сетчатых имплантов для изолированной коррекции ректоцеле является спорным, учитывая отличные результаты (85–90%) традиционной бессетчатой техники. В рандомизированном исследовании R. Milani и соавт. [20], сравнивая традиционную пластику леватора с усилением сеткой и без нее, пришли к выводу, что диспареуния встречалась значительно чаще при использовании сетки, хотя другие авторы обнаружили обратное [21]. В одном рандомизированном исследовании сравнивались трансанальный и трансвагинальный подходы к восстановлению ректоцеле. Симптомы заболевания купированы равноценно обоими оперативными методами. Трансанальный метод связан с более частыми рецидивами ректоцеле и/или энтероцеле [22].

Недержание мочи

НМ является частым симптомом, так, например, до 25% женского населения имеют жалобы на утечку мочи на том

Рис. 5. Схематическое изображение развития ректоцеле: видны разрушенная РВФ (фасция Денонвиллье) и пролабирование передней стенки влагалища в прямую кишку.

Fig. 5. Schematic of rectocele development: disrupted recto-vaginal fascia and prolapse of vaginal wall into rectum are shown.

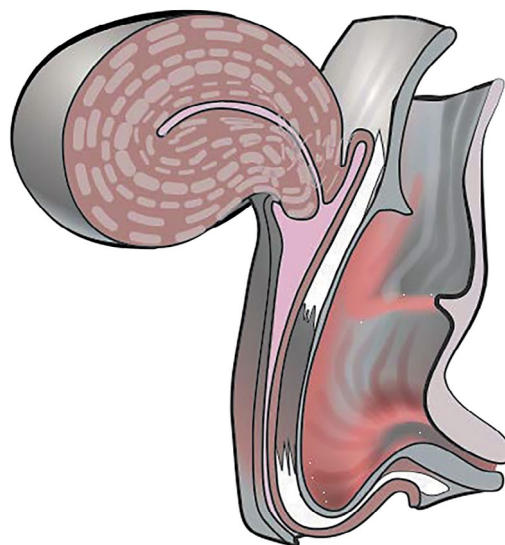
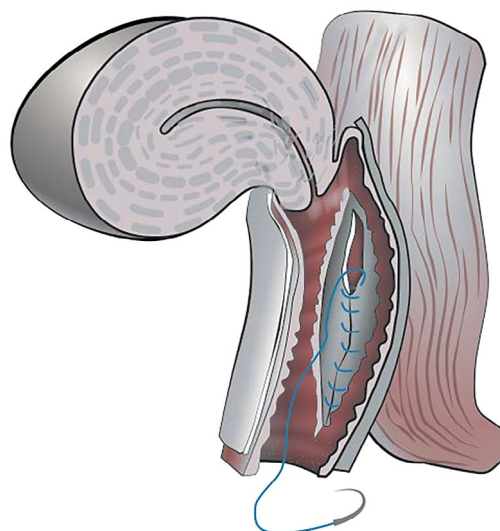


Рис. 6. Восстановление ректовагинальной перегородки при хирургической коррекции ректоцеле.

Fig. 6. Rectovaginal fascia reconstruction during surgical correction of rectocele.



или иным этапе своей жизни [23]. Тяжелое НМ наблюдается примерно у 10% женщин в возрасте от 50 до 59 лет. Распространенность данного недуга достигает своего первого пика примерно в возрасте 50 лет, затем снижается в течение 7-го десятилетия и после 70 лет вновь наблюдается пик распространенности. НМ определяется как непроизвольная потеря мочи, которая является социальной или гигиенической проблемой и должна быть объективно доказана. НМ может возникнуть при повышении давления в брюшной полости, например, вызванном физическими упражнениями, кашлем или чиханием (так называемое стрессовое недержание), или после сильного внезапного желания опорожниться (называется срочным недержанием). Смешанное НМ – это

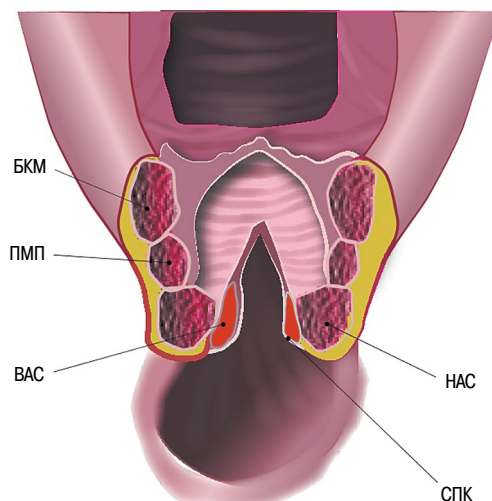
состояние, при котором сосуществуют оба перечисленных проявления. Пациенты редко сообщают о НМ добровольно, поэтому данный вопрос должен быть задан всем пациентам с дисфункцией тазовых органов. Следует провести тщательное гинекологическое обследование, чтобы оценить потенциальную связь с ПТО и объективно оценить потерю мочи. Простой способ оценки симптомов и их тяжести состоит в том, чтобы попросить пациентов вести дневник опорожнения в течение 1–3 дней. В нем необходимо учитывать количество потребляемой жидкости, частоту опорожнения и утечки мочи. Такой дневник позволяет получить много полезной информации о привычках опорожнения и позволяет объективно наблюдать их изменения во время и после лечения. Тяжесть симптомов также может быть оценена с помощью опросников. Первая линия терапии НМ включает в себя тренировку мышц тазового дна и мочевого пузыря, а также изменение образа жизни, включая потерю массы тела, отказ от курения и сокращение потребления кофеина и чая. В случае плохого ответа на первоначальное лечение необходимо провести полное уродинамическое обследование (включая урофлоуметрию, цистометрию и сфинктерометрию), чтобы подтвердить диагноз и сориентироваться в дальнейшей терапевтической тактике. Урофлоуметрия измеряет скорость мочеиспускания и остаточное содержание мочи. Цистометрия позволяет получить информацию о стабильности мочевого пузыря, ощущениях наполнения, емкости и податливости. Возникновение сокращений мочевого пузыря во время цистометрии называется нестабильностью детрузора и связано с НМ и симптомами гиперактивности мочевого пузыря. Лечение этого состояния включает в себя антихолинергические препараты. Другие варианты лечения, такие как внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина или стимуляция крестцового нерва, доступны при трудноизлечимой нестабильности детрузора. Стрессовое НМ диагностируется, когда во время пробы Вальсальвы или кашля с полным мочевым пузырем наблюдается утечка мочи при отсутствии сокращения мочевого пузыря. Стрессовое НМ вызвано анатомическими и/или функциональными нарушениями мочеиспускательного канала. Способность мочеиспускательного канала поддерживать давление закрытия выше внутрипузырного давления зависит от целостности его мышечного слоя (измеренного сфинктерометрией) и его фасциального прикрепления, которое поддерживает мочеиспускательный канал в высоком ретропузырном положении. Мышцы тазового дна способствуют поддержке уретры, что является обоснованием для тренировки мышц тазового дна при первоначальном лечении стрессового НМ. Хирургическое лечение направлено на восстановление опоры уретры. Наиболее популярной и эффективной операцией для лечения стрессового НМ является подвешивание стенки влагалища к подвздошно-паховой связке (кольпосуспензия Берча) с помощью абдоминального или лапароскопического доступа. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что метод Tension-free vaginal tape (одна из методик слинговых операций, применяемых для устранения стрессового НМ у женщин) так же эффективен, как кольпосуспензия Берча, при этом методика продемонстрировала меньшее количество послеоперационных осложнений, более короткий период пребывания в больнице и более быстрое возвращение к нормальной деятельности [24]. Поэтому данная методика постепенно стала более предпочтительной процедурой с вероятностью успеха 85–90% [25].

Недержание кала

Анальное недержание (АН), определяемое как невозможность контроля кишечного содержимого, является драма-

Рис. 7. Четвертая степень акушерской травмы промежности. Визуализирован дефект НАС и ВАС, разрыв ректовагинальной перегородки.

Fig. 7. Fourth degree obstetric perineal injury. Defects of internal and external anal sphincters are shown. Rectovaginal fascia defect is also seen.



Примечание. НАС – наружный анальный сфинктер, СПК – сигнистая прямой кишки, ВАС – внутренний анальный сфинктер, ПМП – поперечная мышца промежности, БКМ – бульбокавернозная мышца.

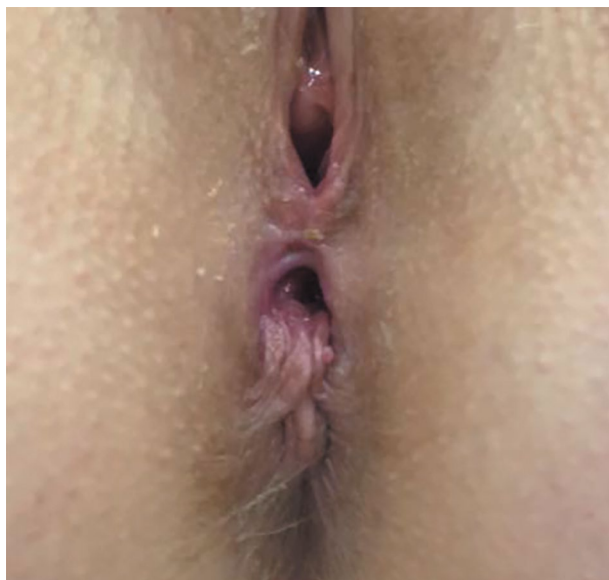
тическим состоянием, резко снижающим качество жизни. Многие пациентки свидетельствуют о невозможности любой социальной активности и разрушении семей, связанном с невозможностью адаптации к данной проблеме. Основной причиной анальной инконтиненции у женщин является травма мышцы-леватора и анальных сфинктеров во время родов (рис. 7).

В мировой литературе вероятность такой травмы достигает 11% всех естественных родов. Парадоксом современной российской действительности, в отличие от западной, является факт снижения популяризации и освещения медицинской проблемы пропорционально отсутствию прямой опасности для жизни.

Однако назвать АН «нежизнеугрожающим» состоянием нельзя, так как оно представляет прямую угрозу для культурного, социального и семейного аспектов жизни молодой мамы. Основными факторами риска акушерской травмы, а значит и послеродовой инконтиненции, являются: возраст роженицы больше 27 лет, использование щипцов и вакуум-экстракции во время родов, медиальная эпизиотомия, ведение родов естественным путем у рожениц с кесаревым сечением в анамнезе, масса плода более 4 кг [26, 27]. Диагностика послеродового повреждения промежности относительно проста. Факт развития анальной инконтиненции после вагинальных родов – патогномоничный симптом акушерской травмы, и остается только выяснить преобладающий патогенетический фактор: нейрогенный (травма нервов анального канала), механический (повреждение мышечного каркаса анального канала) или смешанный. С этой целью выполняются электромиография (ЭМГ) с определением скорости проведения импульса по половому нерву и трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или МРТ анального канала для выявления дефекта анальных сфинктеров. Обязательным является использование специализированных опросников степени недержания для оценки клинической значимости травмы и выраженности нарушения

Рис. 8. Местный статус пациентки до операции. Четко визуализируются зияние ануса с дефектом сфинктера по передней полуокружности анального канала, полное разрушение ПТ, невозможность волевого смыкания ануса.

Fig. 8. Examination before surgery. Anus is dilated with clearly seen defect of the anterior portion of both sphincters, disruption of perineal body, inability of voluntary sphincter contraction.



качества жизни. При наличии дефекта, занимающего более 100–120° окружности анального канала I этапом приступают к хирургической реконструкции тазового дна – сфинктеролеваторопластике. При нейрогенном характере повреждения после неуспешных консервативных мероприятий I этапом выполняют стимуляцию сакральных нервов как наиболее эффективную и безопасную манипуляцию для коррекции недержания при малых анатомических дефектах.

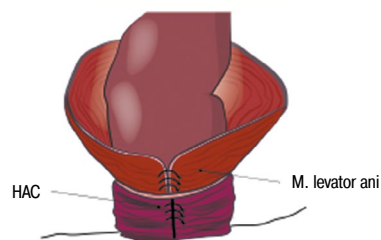
Клинический случай

Пациентка Л. 30 лет обратилась в Университетскую клинику ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» с жалобами на полное недержание стула и газов. В анамнезе у пациентки – 2 беременности без осложнений со стороны плода или матери и 2 родов, которые протекали естественным путем. Масса тела 1-го ребенка при рождении составила 3800 г, 2-го – 4200 г. Во время первых родов диагностирован разрыв промежности 1-й степени (травматическое повреждение слизистой оболочки влагалища и кожи промежности без вовлечения мышечного комплекса и прямой кишки). Вторые роды также велись естественным путем и осложнились разрывом промежности 3-й степени. В послеродовом периоде пациентка начала отмечать недержание газов и стула. При физикальном осмотре обращают на себя внимание зияние ануса (рис. 8), а также травматический дефект сфинктеров, определяемый пальпаторно с 10 до 2 ч условного циферблата.

Дополнительное предоперационное обследование включило трансректальное УЗИ, ЭМГ и оценку степени недержания с помощью шкалы Wexner Incontinence Score. Проведенное 3D-трансректальное УЗИ показало наличие рубцового изменения на 10–3 ч условного циферблата, которое замещало все порции наружного сфинктера, дистальную и среднюю треть внутреннего сфинктера, а также затрагивало преддверие влагалища. ЭМГ выявила увеличение

Рис. 9. Схема сфинктеролеваторопластики: восстановлен сфинктер и выполнено сближение краев ЛПМ по передней стенке прямой кишки для укрепления ректовагинального промежутка.

Fig. 9. Schematic representation of sphincterlevatoroplasty: continuity of both sphincters restored. Edges of puborectal part of levator ani muscle are sutured on the anterior surface of the rectum for reinforcement of rectovaginal fascia.



периода проведения импульса по двигательным волокнам N. pudendus, что свидетельствует о сочетанной форме АН – травматической и нейрогенной. Степень инконтиненции по шкале Wexner Incontinence Score составила 18 баллов, что говорит о практически максимально возможном недержании всех компонентов кишечного содержимого.

Пациентке проведено оперативное лечение в объеме передней сфинктеролеваторопластики (рис. 9).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Не требовалось ни ограничения активности пациентки, ни формирования кишечной стомы, ни ограничений в диете. Дренаж удален на 4-е сутки. Пациентка выписана из стационара на 7-е сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии. Через 3 мес после операции на контрольном осмотре пациентка отметила полное купирование беспокоивших ранее симптомов инконтиненции. При осмотре отмечаются хороший тонус сфинктерного аппарата прямой кишки, отсутствие каких-либо анатомических дефектов (рис. 10). Оценка степени АН по шкале Wexner Incontinence Score составила 2 балла.

Гинекологическая онкология

Целый ряд заболеваний данной группы может представлять интерес для колопроктологов, особенно гинекологический рак. Большинство гинекологических онкологических заболеваний может вовлекать окружающие органы малого таза.

Рак шейки матки. Рак шейки матки, к счастью, стал редким заболеванием в развитых странах. Однако он остается наиболее частым гинекологическим раком в развивающихся странах, поражая в основном женщин среднего возраста. В настоящее время признано, что рак шейки матки, как и рак анального канала, связан с местной инфекцией вирусом папилломы человека [28]. Локальное прогрессирование происходит медленно и может происходить в любом направлении: латерально в параметрий, краниально в матку, каудально во влагалище, спереди в мочевой пузырь и сзади в прямую кишку. Диссеминация происходит через лимфатические сосуды в тазовые и парааортальные лимфатические узлы. При отсутствии объективных признаков лимфатического распространения хирургическое лечение оправдано и включает радикальную гистерэктомию в сочетании с тазовой лимфаденэктомией. Инвазия опухоли в лимфатические узлы подразумевает адъювантную химиолучевую терапию органов малого таза, которая может быть распространена на парааортальные лимфатические узлы, таким образом, подвергая облучению тонкую кишку с риском развития немедленных

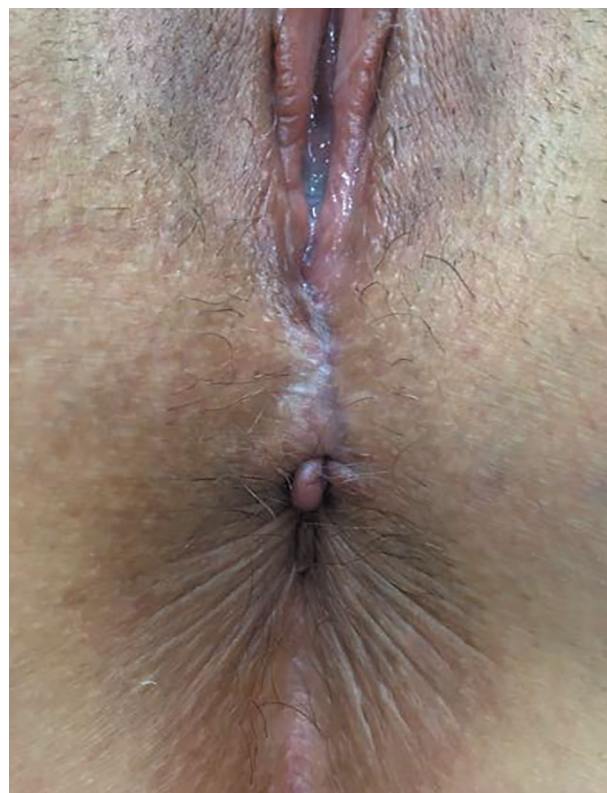
и долгосрочных побочных эффектов, если полученная доза превышает 30 Гр.

Рак яичников. Краеугольным камнем хирургического лечения рака яичников является допущение циторедуктивного хирургического вмешательства при невозможности R0-резекции (резекция в пределах здоровых тканей без контакта с опухолью). Если радикальное удаление опухоли невозможно, необходимо приложить все усилия, чтобы удалить первичный рак и все видимые метастазы, оставив как можно меньшее количество опухолевых клеток в брюшной полости. Продемонстрировано, что выживаемость после адъювантной химиотерапии значительно увеличивается, когда метастазы в брюшной полости имеют размер $\leq 1,5$ см, и даже лучше, если они составляют ≤ 5 мм [20].

Эндометриоз

Эндометриоз является распространенным заболеванием среди женщин детородного возраста. Общепринятая теория гласит, что клетки и железы эндометрия попадают в брюшную полость при ретроградной менструации и имплантируются на поверхность брюшины. Эндометриоз может быть обнаружен на любой части брюшины и даже в отдаленных органах, но чаще описывается в таких местах, как дугласово пространство, яичники, маточные трубы. Циклические местные воспалительные реакции способствуют образованию межорганных спаек. Со временем эндометриоидные инфильтраты представляют собой различное соотношение эндометриоидной ткани и рубцово-воспалительных изменений, что резко затрудняет диагностику и усложняет хирургическую диссекцию тканей, ретушируя истинные границы очага. Эндометриоз может также вовлекать яичники, образуя кисты, которые легко распознать из-за их характерного «шоколадного» цвета. Симптоматика эндометриоза обычно очень яркая и наиболее часто включает хроническую боль в тазу и нижних отделах живота, бесплодие (около 50% пациентов), диспареунию, причем в 85% случаев появление симптомов циклично и достигает кульминации в предменструальный период [29]. При вовлечении брюшины ректосигмоидного отдела возможно появление болезненной дефекации. Глубокий эндометриоз – это наиболее агрессивная форма заболевания, которая проявляется инвазивным ростом в ректовагинальную перегородку, влагалище, прилежащий отдел толстой кишки и соседние структуры [30]. Симптомы включают хронический болевой синдром, имеющий характерную цикличность, тяжелую диспареунию, затрудненную дефекацию, а иногда и ректоррагию. Диагностика эндометриоза сложна: женщины, страдающие эндометриозом, обращаются в среднем к 7 врачам перед тем, как получить правильный диагноз, со средней задержкой в 6–7 лет между появлением симптомов и установкой диагноза [31]. Вагинальное исследование может выявить очаги специфически окрашенных индуративных болезненных очагов, иногда поражающих маточно-крестцовые связки. МРТ является лучшим диагностическим методом для диагностики глубокого эндометриоза, показывая степень и количество вовлеченных окружающих органов. Патогенетического или этиологического лечения не существует. Медикаментозное лечение направлено на подавление гормонально активных очагов и контроль боли. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона могут быть использованы в периоперационном периоде для уменьшения симптомов и снижения вероятности рецидивов [32]. Нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее популярными препаратами 1-й линии терапии за счет своего ингибиторного действия на циклооксигеназу. Селективные ингибиторы циклооксигеназы

Рис. 10. Внешний вид перианальной области через 3 мес после операции. Наблюдаются отсутствие зияния ануса, хороший тонус сфинктера, «высокая» промежность с восстановленным ПТ.
Fig. 10. Perianal region 3 month after reconstruction. Anus is closed. Perineal body is restored and "high" perineum is formed.



2-го типа способны уменьшать размер очагов. К сожалению, изолированное использование данных препаратов является недостаточным в качестве лечения, так как рецидивы всегда происходят после прекращения его использования.

Основным лечением при неэффективности медикаментозного контроля заболевания или сохраняющемся бесплодии является максимально полное хирургическое иссечение очагов поражения, которое иногда требует резекции толстой кишки при обширном ее вовлечении. В зависимости от размеров эндометриоидного инфильтрата и глубины инвазии в кишку хирург может выполнить либо резекцию участка стенки кишки (дисковидная резекция), либо удалить сегмент кишки с формированием первичного анастомоза. Как отмечалось, сложность хирургического лечения заключается в том, что в ряде случаев практически невозможно визуально или пальпаторно оценить точную глубину инвазии в соседние структуры, а также отличить воспалительный процесс с активными опухолевыми клетками от фиброзно-измененных тканей. Примерно в 10% всех вмешательств по поводу эндометриоза приходится прибегать к мультивисцеральным резекциям окружающих органов (мочеточники, яичники, петли кишечника), что требует от хирургической бригады наличия смежных специалистов и экспертных навыков в хирургии малого таза.

Заключение

Колоректальные хирурги, занимающиеся дисфункцией тазовых органов, должны быть осведомлены о часто ассоциированных гинекологических патологиях, таких как НМ и ПТО. Сотрудничество между колоректальными хирургами и гинекологами в области работы с патологией тазового

дна необходимо для обмена опытом и улучшения лечения патологий промежности.

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

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

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

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

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

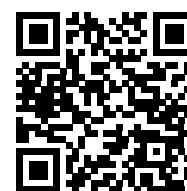
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Leroi AM, Weber J, Menard JF, et al. Prevalence of anal incontinence in 409 patients investigated for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 1999;18:579-90. DOI:10.1002/(sici)1520-6777(1999)18:6<579::aid-nau8>3.0.co;2-5
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1997;89:501-6. DOI:10.1016/S0002-7844(97)00058-6
- Eva UF, Gun W, Preben K. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:280-6. DOI:10.1034/j.1600-0412.2003.00103.x
- Swift SE. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:277-85. DOI:10.1067/mob.2000.107583
- De Lancey JO. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1717-24. DOI:10.1016/0002-9378(92)91562-o
- Kearney R, Miller JM, Ashton-Miller JA, et al. Obstetric factors associated with levator ani muscle injury after vaginal birth. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):144-9. DOI:10.1097/01.AOG.0000194063.63206.1c
- Barber MD, Bremer RE, Thor KB, et al. Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:64-71. DOI:10.1067/mob.2002.124844
- De Lancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1713-20. DOI:10.1016/s0002-9378(94)70346-9
- Leffler KS, Thompson JR, Cundiff GW, et al. Attachment of the rectovaginal support to the pelvic sidewall. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:41-3. DOI:10.1067/mob.2001.116366
- Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:568-73. DOI:10.1016/0002-9378(76)90751-1
- Achtari C, Hiscock R, O'Reilly BA, et al. Risk factors for mesh erosion after transvaginal surgery using polypropylene (Atrium) or composite polypropylene/polyglactin 910 (Vypro II) mesh. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16:389-94. DOI:10.1007/s00192-004-1272-3
- Higgs PJ, Chua HL, Smith AR. Long term review of laparoscopic sacrocolpopexy. *BJOG.* 2005;112:1134-8. DOI:10.1111/j.1471-0528.2005.00646.x
- Consten EC, van Iersel JJ, Verheijen PM, et al. Long-term outcome after laparoscopic ventral mesh rectopexy: an observational study of 919 consecutive patients. *Ann Surg.* 2015;262(5):742-7. DOI:10.1097/SLA.0000000000001401; PMID: 26583661
- Randall CL, Nichols DH. Surgical treatment of vaginal inversion. *Obstet Gynecol.* 1971;38:327-32.
- Meeks GR, Washburne JF, McGehee RP, Wiser WL. Repair of vaginal vault prolapse by suspension of the vagina to iliococcygeus (prespinous) fascia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1444-52. DOI:10.1016/0002-9378(94)90386-7
- Shull BL, Bachofen C, Coates KW, Kuehl TJ. A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1365-73. DOI:10.1067/mob.2000.110910
- DeLancey JO. Structural anatomy of the posterior pelvic compartment as it relates to rectocele. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:815-23. DOI:10.1016/s0002-9378(99)70652-6
- Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, et al. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut.* 1989;30:1737-49. DOI:10.1136/gut.30.12.1737
- Achtari C, Dwyer PL. Sexual function and pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:993-1008. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2005.08.012
- Milani R, Salvatore S, Soligo M, et al. Functional and anatomical outcome of anterior and posterior vaginal prolapsed repair with prolene mesh. *BJOG.* 2005;112:107-11. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00332.x
- Dwyer PL, O'Reilly BA. Transvaginal repair of anterior and posterior compartment prolapse with Atrium polypropylene mesh. *BJOG.* 2004;111:831-6. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00194.x
- Nieminen K, Hiltunen KM, Laitinen J, et al. Transanal or vaginal approach to rectocele repair: a prospective, randomized pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1636-42. DOI:10.1007/s10350-004-0656-2
- Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:1150-7. DOI:10.1016/s0895-4356(00)00232-8
- Ward K, Hilton P. Prospective multicentre randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ.* 2000;325:67-74. DOI:10.1136/bmj.325.7355.67
- Laurikainen E, Valpas A, Kivela A, et al. Retro pubic compared with transobturator tape placement in treatment of urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109:4-11. DOI:10.1097/01.AOG.0000249607.82768.a1
- Sideris M, McCaughey T, Hanrahan JG, et al. Risk of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and anal incontinence: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:303-12. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.06.048
- Harvey MA, Pierce M, Alter JE, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Obstetrical Anal Sphincter Injuries (OASIS): Prevention, Recognition, and Repair. *J Obstet Gynaecol.* 2015;37:1131-48. DOI:10.1016/s1701-2163(16)30081-0
- Хрянин А.А., Тапильская Н.И., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(5):719-28 [Khryanin AA, Tapilskaya NI, Knorrin GY. Modern concepts of papillomavirus infection: epidemiology and tactics of management of patients with anogenital warts. *Clinical dermatology and venereology.* 2020;19(5):719-28 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma202019051719
- Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):441-7. DOI:10.1007/s10815-010-9436-1
- Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, et al. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54:52-62. DOI:10.1159/000066295
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-73.e8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
- Rafique S, Decherney AH. Medical Management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):485-96. DOI:10.1097/GRE.0000000000000292

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Л.М. Михалева², С.Я. Исмаилзаде¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Спаечный процесс остается актуальной проблемой оперативной гинекологии. С каждым годом число женщин, страдающих от осложнений спаечного процесса, неуклонно растет, не говоря уже о рисках летальных исходов, связанных с данными осложнениями. Многофакторная полигенная этиология, низкая результативность лечения спаечного процесса определяют приоритетность поиска методов предотвращения процесса спайкообразования или по крайней мере уменьшения выраженности послеоперационной адгезии. В обзоре представлены современная парадигма патогенеза формирования послеоперационных спаек и возможности профилактики адгезивных нарушений у гинекологических больных.

Ключевые слова: спаечный процесс малого таза, внутриматочные синехии, спаечная болезнь, Антиадгезин

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток. Гинекология. 2021;23(6):480–484. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292

REVIEW

Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinsky¹, Marina B. Khamoshina¹, Liudmila M. Mikhaleva², Sevinc Ya. Ismailzade¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

The adhesive process is an urgent problem of operative gynecology. The number of women suffering from complications of the adhesive process is growing every year, not to mention the deaths associated with this problem. Polygenic etiology, low efficiency of treatment of the adhesion process determined the priority of searching for methods to prevent the process of adhesion formation or, at least, to reduce the severity of postoperative adhesion, at least a decrease in the severity of postoperative adhesion. The review presents the current paradigm of the pathogenesis of the formation of postoperative adhesions and the possibility of preventing adhesive disorders in gynecological patients.

Keywords: adhesions of the pelvis cavity, intrauterine adhesion, adhesive disease, Antiadgesin

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. Gynecology. 2021;23(6):480–484. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292

Введение

Спаечный процесс органов малого таза по-прежнему остается одной из актуальных проблем оперативной гинекологии. Подавляющее большинство оперативных вмешательств на органах брюшной полости приводит к развитию спаечного процесса, а вероятность рецидива при

отсутствии предотвращающих мер колеблется от 25 до 92% [1]. Высокий уровень встречаемости спаек обуславливает высокую распространенность послеоперационных осложнений, таких как хронический болевой синдром, бесплодие, нарушение анатомо-топографического расположения органов, снижение их функциональной активности, что приводит к снижению качества жизни, а у женщин

Информация об авторах / Information about the authors

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

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. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

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

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

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

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Sevinc Ya. Ismailzade – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

становится значимым конфаундером реализации репродуктивной функции [2, 3].

Последствия спаечного процесса экономически весьма нагрузочны для здравоохранения любой страны. Так, уровень затрат на лечение осложнений, вызванных спайками, в США составляет около 1,3 млрд дол. в год, и с каждым годом эти затраты растут [4]. Поэтому поиск эффективных методов предотвращения развития послеоперационного спаечного процесса является одной из приоритетных задач современного здравоохранения, особенно в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции, существенно изменившей приоритеты бюджета систем здравоохранения всего мира.

Согласно современным представлениям, спайки представляют собой высокочастотные васкуляризованные динамичные тканевые структуры, «фиброзные тяжи», возникающие *de novo* в результате влияния компонентов сигнальной сети персистирующего воспаления и во многом – вследствие разбалансирования процессов заживления [2]. Через 12 ч после нарушения целостности ткани запускается процесс тканевой организации фибринового матрикса, образованного интраперитонеальной экссудацией свободного фибрина [5]. Возможными триггерами образования спаек могут быть стимулы, вызывающие клеточные пролиферацию, миграцию, дифференциацию, ангиогенез, апоптоз и локальную протекцию [3]. По литературным данным, увеличению биосинтеза коллагена и вовлечению лейкоцитов способствуют цитокины, секретируемые макрофагами и фибробластами [6, 7], а именно фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, фактор роста тромбоцитов, эпидермальный фактор роста, моноцитарный хемотаксический протеин 1 [8].

Роль иммунной системы в процессе спайкообразования еще полностью не изучена, однако не вызывает сомнения [9]. Значительные иммунные изменения как на системном, так и на локальном уровне способствуют развитию спаечного процесса. Доказано, что у пациентов, склонных к образованию спаек, снижается количество Т-лимфоцитов (CD3+), а количество натуральных клеток-киллеров – NK-клеток (CD16+) увеличивается [10]. Известно, что популяции Т-хелперов (CD8+) являются основными продуцентами цитокинов, и соотношение между активирующими или подавляющими воспалительную реакцию цитокинами либо трансформирующими рост клеток указывает на наличие связи регуляции экспрессии генов и формирование спаек [11]. Также, по литературным данным, плазматические клетки, несущие на поверхности CD138 (синдекан-1), участвуют в адгезиогенезе [12]. Уже 10 лет назад установлено, что CD138 непосредственно участвует в формировании межклеточных связей и блокирует инвазию клеток в коллаген. Вместе с тем доказано, что выраженность клинических симптомов спаечного процесса напрямую коррелирует с повышенной концентрацией CD138-позитивных клеток, что в дальнейшем приводит к нарушению архитектоники и увеличивает ишемию ткани [3]. Наблюдаемая тенденция к снижению абсолютного количества NK-клеток, несущих на своей поверхности маркеры CD16 и CD56, служит причиной неконтролируемого распространения спаечного процесса [13].

Кроме внутритазовых адгезий одной из ведущих проблем в гинекологии остаются внутриматочные спайки (синехии) – ВМС. В настоящее время комплекс нарушений менструальной и детородной функций женщины репродуктивного возраста, ассоциированных с адгезивным поражением полости матки, дефинирует как синдром Ашермана [14].

Впервые всему миру о посттравматическом генезе ВМС сообщил доктор Н. Fritsch еще в 1894 г. [15]. Впоследствии

доктор J. Asherman опубликовал серию работ, в которых достаточно подробно описал клиническую картину, ассоциированную с ВМС [16]. Выраженность ВМС варьируется от минимальной до полной облитерации полости матки и/или стенок цервикального канала за счет формирования адгезий [17].

Точная распространенность ВМС неизвестна и может быть недооценена отчасти из-за отсутствия симптомов или малосимптомности, а также наличия неясной клинической картины. К факторам риска развития ВМС относят кесарево сечение (2–3%), самопроизвольные выкидыши (5–39%), рассечение внутриматочной перегородки (6%), искусственный аборт (6%), эмболизацию маточных артерий (14%), выскабливание полости матки (38%), гистероскопическую полипэктомию, миомэктомию (31–78%), аблацию эндометрия (36%) [17]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между повторными внутриматочными вмешательствами и ростом развития ВМС [18].

Современные представления о патогенезе ВМС основаны на том, что в базальном слое, содержащем строму и железы, локальная сосудистая сеть и иммунный баланс поддерживаются за счет различных популяций иммунных клеток (NK), нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов (Т- или В-клетки или тучные клетки), которые в последующем обеспечивают механизмы репарации в ходе менструального цикла [19]. По классическим канонам физиологии менструация служит иллюстрацией процесса, при котором в воспалительной среде одновременно происходят два противоположных процесса – разрушение и репарация тканей. Между тем следует подчеркнуть, что в асептических условиях заживление эндометрия происходит без образования спаек [17]. Однако у некоторых женщин эти механизмы репарации нарушены, что приводит к образованию внутриматочных соединительнотканых изменений. Это связано с гипоксией, снижением неоваскуляризации и изменением экспрессии цитокинов [20].

В основе патогенеза спаечного процесса в полости матки лежит гиперактивный репаративный процесс с формированием эндометриальных фибротических изменений. Гипоксия приводит к усилению пролиферативной активности фибробластов [21]. В настоящее время доказана связь ненормальной экспрессии провоспалительных цитокинов и разрастания соединительной ткани [22]. Центральным медиатором соединительнотканых изменений является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), который контролирует пролиферацию и дифференцировку клеток, также способствует синтезу фибробластов и снижает экстрацеллюлярный матрикс. ТФР- β 1 может секретироваться фибробластами и макрофагами и играет регулируемую роль в росте клеток, дифференцировке, миграции и апоптозе. Важную роль в формировании внутриматочных спаек играет сигнальный путь ТФР- β 1/SMAD3: отмечаются значительное повышение экспрессии в плазме крови ТФР- β 1 и SMAD3, снижение уровня SMAD7 [23]. Повышенный уровень ТФР- β 1 регистрируется в тканях, в которых происходит неконтролируемый фиброзный процесс [24].

Целостность ультратонких морфофункциональных характеристик эндометрия может быть нарушена многими факторами, такими как хирургические вмешательства, инфекции и генетическая предрасположенность к патологическому фиброзированию [25].

Вопрос профилактики ВМС занимает одно из важных мест в современной гинекологии. В современной научной периодике представлен целый ряд публикаций, посвященных вопросам эффективности использования различных

противоспаечных барьеров с целью снижения распространенности и степени тяжести спаечной болезни [22, 23].

Барьерные методы

Барьер является одним из часто используемых методов для предотвращения формирования адгезий, поскольку теоретически разделение двух противоположных сторон шероховатой поверхностью может предотвратить контакт и впоследствии снизить риск развития спайки между ними. Барьерная цель может быть достигнута с помощью двух стратегий: первая – с использованием специальных агентов, вторая – при помощи физической или механической среды.

Агенты, действующие как барьер, могут быть в твердой форме, жидкой форме или в форме геля, а компоненты включают полиэтиленоксид–натрий, экстракт на основе карбоксиметилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты – ГК [25–29]. Самыми перспективными с точки зрения противорецидивной эффективности и безопасности в настоящее время являются антиадгезивные барьеры на основе ГК.

Известно, что на поверхности стромальных и эпителиальных клеток париетальной брюшины и эндометрия имеются рецепторы к ГК CD44 [30]. CD44 – это рецептор для ГК, интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. ГК, взаимодействуя с одноименными рецепторами CD44, может ингибировать функцию ТФР-β1. Активность ТФР-β1 оценивают как наиболее сильную, он признан в качестве основного стимулирующего фиброз медиатора [31]. Механизм действия ГК реализуется за счет подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, ингибируя образование фибрина. Помимо этого, ГК инициирует процессы репарации [31].

В нашей стране с успехом применяется противоспаечный гель на основе натриевой соли ГК и карбоксиметилцеллюлозы под торговым названием Антиадгезин.

Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав геля, является производной целлюлозы, обладает устойчивым и смягчающим эффектами, не оказывает токсического, канцерогенного, эмбриотоксического эффектов*. Гель служит в качестве субстрата для фиксирования и пролонгирования действия ГК на поверхности ткани. Использование противоспаечного барьера на основе ГК способствует профилактике образований адгезий после полостных и внутриматочных операций, эффективность ГК доказана в многочисленных исследованиях [28, 32].

Персонализация менеджмента пациенток с использованием противоспаечного барьера геля Антиадгезин

Важнейшим направлением современной медицины являются персонализация и предикция. Определенным группам пациенток, имеющих высокие риски по реализации спаечной болезни, показана персонализированная профилактика адгезивных нарушений, если им производится:

- оперативные вмешательства на придатках матки вне зависимости от доступа (лапароскопия/лапаротомия – LS/LT);
- хирургическое лечение инфильтративных форм эндометриоза LS/LT-доступом;
- миомэктомия LS/LT-доступом;
- внутриматочные манипуляции (рассечение адгезий, полипэктомия, миомэктомия гистероскопическим путем, резекции кистозных форм аденомиоза, диагностическое

выскабливание стенок полости матки с целью биопсии эндометрия).

Заключение

Несмотря на интенсивный прогресс малоинвазивных технологий, позволивших минимизировать травматичность оперативных вмешательств, использование в рутинной практике современных средств и способов, направленных на профилактику спаечного процесса, нельзя считать достаточным. В этой связи особое значение приобретают исследования прикладного характера, направленные на оценку эффективности патогенетически обоснованной терапии и профилактики рецидивов внутритазовых и внутриматочных адгезий. Несмотря на многочисленные разноплановые исследования, проблема профилактики спаечного процесса органов малого таза далека от окончательного решения, остается открытой и требует дальнейших исследований. Использование противоспаечных барьеров на основе ГК является одним из обоснованных путей снижения риска образования послеоперационных спаек в гинекологической практике.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

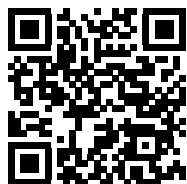
1. Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today*. 2014;44:405–20. DOI:10.1007/s00595-013-0591-8
2. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “gnored iceberg” of medicine and surgery. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):6. DOI:10.1186/1749-7922-8-6
3. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg*. 2012;9(4):365–8. DOI:10.1007/s10397-012-0764-2
4. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998;186(1):1–9. DOI:10.1016/s1072-7515(97)00127-0
5. Lutsevich OE, Akimov VP, Shirinsky VG, Bichev AA. Adhesive disease of the peritoneum: a modern view of pathogenesis and treatment. *Khirurgiia (Mosk)*. 2017;10:100–8. DOI:10.17116/hirurgia201710100-108

*Справочник лекарств РЛС. Антиадгезин гель противоспаечный рассасывающийся стерильный. 2021. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm. Ссылка активна на 29.10.2021.

6. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J*. 1994;8(11):854-61. DOI:10.1096/fasebj.8.11.7520879
7. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, et al. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum Reprod*. 1998;13(5):1194-9. DOI:10.1093/humrep/13.5.1194
8. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today*. 1991;12(1):17-23. DOI:10.1016/0167-5699(91)90107-5
9. Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, et al. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(2):8-12. DOI:10.1016/S0368-2315(12)70004-2
10. Снимщикова И.А., Медведев А.И., Халилов М.А., и др. Теоретические и клинические аспекты избыточного адгезиогенеза. *Вестник РГМУ*. 2008;4:99-102 [Snimshchikova IA, Medvedev AI, Khalilov MA, et al. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty izbytochnogo adgeziogeneza. *Vestnik RGMU*. 2008;4:99-102 (in Russian)].
11. Oosterlynck DJ, Lacquet FA, Waer M, Koninckx PR. Lymphokinactivated killer activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(3):185-90. DOI:10.1159/000292556
12. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(4):25-31 [Burlev VA, Dubinskaia ED, Gasparov AS, Il'iasova NA. Antiangiogenic therapy and a commissural process in the small pelvis: prospects for prevention and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(4):25-31 (in Russian)].
13. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, et al. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13. DOI:10.1016/j.amsu.2017.01.021
14. Sabry D, Mostafa A, Mekawey D, et al. An experimental model: intrauterine adhesion versus subendometrial fibrosis. *Biomedical Research*. 2018;29(17):3311-8. DOI:10.4066/biomedicalresearch.29-18-849
15. Fritsch H. Ein Fall von volligen Schwund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol*. 1894;18:1337-42.
16. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1948;57(6):892-6. DOI:10.1111/j.1471-0528.1950.tb06053.x
17. Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89:759-79. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.02.096
18. Lin S, Xie X, Guo Y, et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile patients with endometriosis and endometrial polyps: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59:916-21. DOI:10.1016/j.tjog.2020.09.020
19. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019;25:114-33. DOI:10.1093/humupd/dmy035
20. March CM. Asherman's syndrome. *Semin Reprod Med*. 2011;29(2):83-94. DOI:10.1055/s-0031-1272470
21. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9(1):283-9. DOI:10.2741/1184
22. Chen JX, Yi XJ, Gu PL, Gao SX. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8324. DOI:10.1590/1414-431X20198324
23. Li J, Cen B, Chen S, He Y. MicroRNA-29b inhibits TGF- β 1-induced fibrosis via regulation of the TGF- β 1/Smad pathway in primary human endometrial stromal cells. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4229-37. DOI:10.3892/mmr.2016.5062
24. Van Beek JP, Kennedy L, Rockel JS, et al. The induction of CCN2 by TGF β 1 involves Ets-1. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R36. DOI:10.1186/ar1890
25. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, et al. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:654-67. DOI:10.1038/nrendo.2016.116
26. Zhou Q, Shi X, Saravolos S, et al. Auto-cross-linked hyaluronic acid gel for prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: A randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28:307-13. DOI:10.1016/j.jmig.2020.06.030
27. Lin X, Wei M, Li TC, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:512-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.07.018
28. Zhu R, Duan H, Gan L, Wang S. Comparison of Intrauterine Suitable Balloon and Foley Balloon in the Prevention of Adhesion after Hysteroscopic Adhesiolysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9494101. DOI:10.1155/2018/9494101
29. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. *J Chin Med Assoc*. 2021;84:341-3. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000489
30. Friedman JA, Wong JMK, Chaudhari A, et al. Hysteroscopic myomectomy: A comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30:243-51. DOI:10.1097/GCO.0000000000000475
31. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *J Cell Sci*. 2003;116(2):217-24. DOI:10.1242/jcs.00229
32. Kim T, Ahn KH, Choi DS, et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19:731-6. DOI:10.1016/j.jmig.2012.08.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU



Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза

О.О. Кабанова^{✉1}, А.Г. Мелкумян², Л.В. Кречетова², И.В. Менжинская², С.В. Павлович²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен критический анализ данных о роли иммунных факторов в патогенезе эндометриоза. Накопленные к настоящему времени результаты исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистенции заболевания значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических показателей, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неинвазивной диагностике этого заболевания. Остается актуальным также поиск специфических иммунных маркеров, которые бы могли стать мишенью таргетной иммунотерапии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, аутоиммунитет, аутоантитела, цитокины, интерлейкины

Для цитирования: Кабанова О.О., Мелкумян А.Г., Кречетова Л.В., Менжинская И.В., Павлович С.В. Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза. Гинекология. 2021;23(6):485–492. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.200966

REVIEW

The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis

Olga O. Kabanova^{✉1}, Arika G. Melkumian², Liubov V. Krechetova², Irina V. Menzhinskay², Stanislav V. Pavlovich²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The review presents a critical analysis of data on the role of immune factors in the pathogenesis of endometriosis. The research results accumulated by now convincingly demonstrate that an abnormal subclinical inflammatory response and disorders in the immune control system play a significant role in the onset, progression and persistence of endometriosis. In spite of the fact that many studies are concentrates on particular components of immune disorders in the pathogenesis of endometriosis, there is still no overall picture summarizing these data. Further research is needed to find immunological parameters that can be used as markers for clinical use in non-invasive diagnosis of this disease. The search for specific immune markers that could be used for target immunotherapy of endometriosis also remains relevant.

Keywords: endometriosis, cellular immunity, humoral immunity, autoimmunity, autoantibodies, cytokines, interleukins

For citation: Kabanova OO, Melkumian AG, Krechetova LV, Menzhinskay IV, Pavlovich SV. The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis. Gynecology. 2021;23(6):485–492. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.200966

Введение

Эндометриоз – хроническое воспалительное, гормонозависимое, гинекологическое заболевание, патофизиология которого до конца не изучена [1]. Одна из основных теорий патогенеза эндометриоза – ретроградная менструация, т.е. распространение клеток эндометрия по маточным трубам, впервые описанная J. Sampson (1927 г.) [2]. Однако извест-

но, что это явление встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, но не у всех из них развивается заболевание. Достигнув брюшной полости, клетки эндометрия у здоровых женщин не имплантируются и удаляются системой «иммунного надзора» и посредством апоптоза. В брюшной полости формируется экссудат из брюшины и главным образом из яичников. Это микроокружение может

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кабанова Ольга Олеговна – студентка 6-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: kabanova.olya2012@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2936-0571

Мелкумян Арика Гагиковна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.melkumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8856-000X

Кречетова Любовь Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. клин. иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_krechetova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5023-3476

Менжинская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клин. иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: menirvl@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5385-0370

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ученый секретарь. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

[✉]Olga O. Kabanova – Student, Lomonosov Moscow State University. E-mail: kabanova.olya2012@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2936-0571

Arika G. Melkumian – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.melkumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8856-000X

Liubov V. Krechetova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_krechetova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5023-3476

Irina V. Menzhinskay – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: menirvl@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5385-0370

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

влиять на процессы в брюшной полости, также содержит различные клетки иммунной системы, эндометрия, эритроциты, которые синтезируют и секретируют факторы роста, ангиогенные факторы и цитокины [3]. Все перечисленные факторы способствуют развитию хронического субклинического воспаления, неоангиогенеза, разрастанию ткани, прорастанию нервных волокон в эндометриозные очаги и другим гиперпролиферативным процессам [4].

Высказано предположение, что у женщин с эндометриозом развитию заболевания могут способствовать изменения клеточного и гуморального иммунитета, которые, вероятно, препятствуют клиренсу клеток эндометрия. В результате чего эти клетки достигают брюшной полости [5, 6]. Для формирования эндометриозного очага фрагментам эндометрия, попавшим в брюшную полость, необходимо прикрепиться к поверхности, а затем имплантироваться в брюшину и модифицировать ее. Имплантации и дальнейшей пролиферации способствует деградация внеклеточного матрикса вследствие активности аномальных белков системы активаторов плазминогена, а также различных матриксных металлопротеиназ (ММР), среди которых при эндометриозе отмечается увеличение уровней ММР-2, ММР-3, ММР-7 и ММР-9 [7].

Состоящие из эпителиальных, стромальных, эндотелиальных, железистых и иммунных клеток эндометриозные очаги гетерогенны по своей природе и демонстрируют измененный воспалительный профиль по сравнению с нормальным эндометрием [8]. Имплантация и превращение клеток эндометрия в эндометриозный очаг приводят к привлечению к нему большого количества разнообразных иммунных клеток и развитию интенсивного воспаления с повышением уровня провоспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенеза. В очагах эндометриозного разрастания также выявили повышенную экспрессию генов, связанных с привлечением иммунных клеток, продукцией цитокинов и молекул клеточной адгезии [8]. Имеются данные об активации механизма мобилизации фибробластов и разрастании соединительной ткани [9], а также об изменениях в системе комплемента [10].

В настоящее время существуют убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом: снижение активности Т-клеток и цитотоксичности натуральных киллеров (NK-клетки), поликлональная активация В-клеток и повышение выработки ими антител, увеличение количества и активационного статуса перитонеальных макрофагов, активация системы комплемента, а также изменения в системе медиаторов воспаления [11]. Однако неясно, способствуют ли перечисленные изменения развитию заболевания или, наоборот, являются следствием эпитоического роста эндометрия [12].

В связи с этим понимание роли и места иммунной системы в патогенезе эндометриоза может внести вклад в разработку новых терапевтических стратегий, включающих поиск негормональных иммуномодулирующих препаратов [11].

Клетки, формирующие реакции врожденного иммунитета

Среди основных клеток врожденного иммунитета, участвующих в патогенезе эндометриоза, выделяют нейтрофилы, макрофаги и NK-клетки [12].

Нейтрофилы принимают участие в активации воспалительных процессов, мобилизации и дифференцировке макрофагов, ангиогенезе, а также инфильтрируют места локализации опухолей. Механизм их действия реализуется тремя путями: за счет продукции окислительных радикалов, высвобождения гранул и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек [13].

В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом наблюдается инфильтрация нейтрофилами [14]. Это, вероятно, является результатом повышенных концентраций сильнодействующих хемоаттрактантов нейтрофилов, таких как интерлейкин (ИЛ)-8, присутствующих в плазме и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [15]. На мышинной модели показали достижение пика нейтрофильной инфильтрации на ранних этапах развития эндометриоза с последующим снижением, что позволило предположить важность роли нейтрофилов на первых стадиях развития заболевания [16]. В подтверждение этого вывода можно привести результаты эксперимента, в котором раннее истощение нейтрофилов у мышей с использованием антител против рецептора гранулоцитов-1 (Gr-1) привело к уменьшению образования эндометриозных поражений [17]. Следует, однако, отметить, что одни и те же антитела против Gr-1 снижали как уровень нейтрофилов крови, так и уровень Gr-1+ моноцитов [18]. Таким образом, наблюдаемый эффект уменьшения образования эндометриозных поражений не может быть связан исключительно с нейтрофилами.

При эндометриозе и в периферической крови, и в перитонеальной жидкости обнаружено снижение скорости апоптоза нейтрофилов. Установлено существование антиапоптотических факторов в плазме крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, а также обнаружена большая устойчивость нейтрофилов к спонтанному апоптозу [19], с чем можно связать и хронизацию воспалительного процесса в брюшной полости.

Показано, что в очагах воспаления в рекрутировании нейтрофилов посредством высвобождения хемокинов играют ключевую роль макрофаги и тучные клетки [19].

В перитонеальной жидкости макрофаги являются наиболее распространенным типом иммунных клеток, а при эндометриозе их количество и активность увеличиваются так же, как и вырабатываемые ими цитокины [20].

Активированные макрофаги регулируют состав перитонеальной среды посредством фагоцитоза, удаляя эритроциты, фрагменты поврежденной ткани, продукты клеточного распада [20] или продуцируя растворимые медиаторы, такие как цитокины, простагландины, компоненты комплемента и ферменты. Посредством секреции этих иммунных медиаторов макрофаги могут способствовать развитию воспаления, репарации тканей, неоваскуляризации, а также мобилизации фибробластов и эндотелиальных клеток [21]. Цитокины, продуцируемые макрофагами, модулируют активность других иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток. Например, в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом не обнаруживается секретируемый макрофагами ингибитор апоптоза 6 (Aip6), который подавляет апоптоз Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также ингибирует продукцию иммуноглобулинов (Ig) [22].

Несмотря на повышенное количество и активность макрофагов, их фагоцитарная активность при эндометриозе снижается [20], они не способны элиминировать эктопические клетки эндометрия, которые достигают полости в результате ретроградной менструации [23]. Доказано, что у пациенток с эндометриозом вне зависимости от стадии патологического процесса перитонеальные макрофаги экспрессируют меньшее число скавенджер-рецепторов CD204 и CD36, экспрессия которых не увеличивается в ответ на стимуляцию макрофагов клетками аутологичного эндометрия [23]. Фагоцитоз также регулируется посредством активации ММР. Как снижение экспрессии скавенджер-рецепторов, так и активность ММР подавляются простаглан-

дином E₂, который сверхэкспрессируется у пациенток с эндометриозом [24]. На выживаемость регургитированных в брюшную полость клеток эндометрия помимо уменьшения фагоцитарной способности макрофагов влияет тот факт, что их количество может значительно превышать элиминационную способность макрофагов [25].

В настоящее время макрофаги принято делить на 2 основные группы с разными функциями [26]: 1-я – макрофаги M1, которые продуцируют большое количество воспалительных цитокинов и специализируются на устранении микроорганизмов и дефектных клеток; 2-я – макрофаги M2, модулирующие адаптивный иммунный ответ, способствуют ангиогенезу, восстановлению тканей и удаляют продукты клеточного распада. По некоторым данным, в брюшине и очагах поражения значительно преобладают макрофаги M2 (CD163⁺/CD206⁺) [19, 27]. Эксперименты с уменьшением числа макрофагов дополнительно продемонстрировали ключевую роль макрофагов M2 в имплантации, развитии и персистенции эндометриоза [19, 28]. Кроме того, выборочный адаптивный перенос макрофагов M2 показал, что они способствуют прогрессированию эндометриоза [19]. Однако F. Itoh и соавт. сообщают об отсутствии различий в количестве перитонеальных макрофагов M2 у пациенток с эндометриозом и у пациенток из контрольной группы [29]. Есть также и другое исследование, показавшее, что в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми преобладают M1-макрофаги [30].

NK-клетки – большие гранулярные лимфоциты врожденной иммунной системы, которые могут уничтожать множество различных типов клеток-мишеней и секретировать цитокины, которые участвуют в формировании адаптивного иммунного ответа и в восстановлении целостности тканей. Важно, что NK-клетки обладают способностью уничтожать собственные трансформированные или инфицированные клетки без предварительной сенсibilизации [31].

Эктопические клетки эндометрия не являются мишенью NK-клеток и не удаляются ими в результате не совсем ясного механизма ускользания от системы «иммунного надзора» [32]. Снижение цитотоксической активности NK-клеток в отношении клеток эндометрия у женщин с эндометриозом, обратно коррелирующее со стадией заболевания, впервые описали D. Oosterlynck и соавт. (1991 г.) [33, 34]. Это явление выражено в брюшной полости, но также наблюдается среди NK-клеток в периферической крови [35]. Несмотря на снижение функции NK-клеток при эндометриозе, механизмы этого подавления непонятны.

NK-клетки имеют множество поверхностных активирующих (KAR) и ингибирующих (KIR) рецепторов, экспрессия которых нарушена у пациенток с эндометриозом. Сообщалось о повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов на перитонеальных NK-клетках у женщин с эндометриозом, что может объяснить снижение их активности у этих пациенток [36]. Среди активирующих поверхностных рецепторов можно выделить два основных: NKG2D и CD16 (FcγRIIIa). CD16 обладает способностью связывать и разрушать покрытые IgG стрессовые клетки посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Кроме того, цитотоксическая активность NK-клеток может быть индуцирована цитокинами, такими как ИЛ-2 [3].

Определено, что NK-клетки важны для взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета, они имеют разные подтипы. NK-T-клетки составляют 15–20% от всей субпопуляции NK-клеток и 3–5% от всех лимфоцитов периферической крови. Они экспрессируют мембранный комплекс CD3 рецептора T-клеток (TCR) в дополнение к классиче-

ской экспрессии CD16. NK-T-клетки могут как убивать клетки-мишени, так и секретировать цитокины, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10, которые важны для контроля аутоиммунных реакций [37].

NK-клетки вносят вклад в аутоиммунный баланс, воздействуя на клетки, презентующие аутоантигены. Следовательно, их пониженная активность при эндометриозе может объяснить повышенную аутоиммунную реактивность [25].

Роль адаптивного иммунитета

T- и B-лимфоциты являются основными компонентами адаптивного иммунитета и играют важную роль в выживании и пролиферации клеток эндометрия. Эндометриоз характеризуется сниженной активностью цитотоксических T-клеток, модуляцией секреции цитокинов T-хелперами (Th-клетками) и выработкой аутоантител B-лимфоцитами [20, 38].

T-лимфоциты по их функциональной направленности подразделяются на CD4⁺ (Th-клетки с хелперной, вспомогательной активностью) и CD8⁺ (с цитотоксической направленностью). CD4⁺-T-клетки делятся на Th1, Th2 и Th17, которые секретируют различные цитокины и выполняют всевозможные функции. Th1 способствуют дифференцировке T-клеток в сторону цитотоксического эффекторного ответа, активируют моноциты и макрофаги. Th2 содействуют дифференцировке B-клеток в плазматические клетки, которые секретируют антитела. У пациенток с эндометриозом обнаружено смещение баланса Th1/Th2 в сторону Th2-клеток, вероятно, вследствие сильной внутриклеточной экспрессии ИЛ-4 и отсутствия ИЛ-2 в лимфоцитах [20, 38]. CD8⁺-T-клетки могут активировать макрофаги и разрушать клетки, инфицированные вирусом или внутриклеточными патогенами [9]. Th17 синтезируют цитокины, привлекающие нейтрофилы и активирующие синтез защитных факторов в клетках эпителия. Таким образом, Th17 стягивают нейтрофилы и эпителиальные клетки в реакции адаптивного иммунитета. В настоящее время считается, что иммунный ответ, развивающийся по Th17-типу, наиболее важен на начальных этапах тканевого воспаления [39].

Исследования, в которых оценивали T-лимфоциты у пациенток с эндометриозом, показали увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺-клеток и повышенную концентрацию каждой субпопуляции в перитонеальной жидкости, но с относительным снижением среди CD4⁺-клеток количества Th1 [40]. В эндометриоидных очагах выявляется более высокая концентрация T-лимфоцитов по сравнению с таковой в эутопическом эндометрии, но с аналогичным соотношением CD4⁺/CD8⁺ как в перитонеальной жидкости. В периферической крови изменений в соотношении указанных клеток не обнаружено [9]. Однако определено различие в субпопуляционном составе лимфоцитов в периферической крови женщин с внутренним и наружным генитальным эндометриозом. При наружном генитальном эндометриозе выявлено снижение числа CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов (с хелперной функцией), а число NK-клеток (CD16⁺) резко повышено; при внутреннем генитальном эндометриозе отмечено уменьшение количества цитотоксических T-клеток (CD3⁺CD8⁺) и увеличение содержания NK-клеток (CD16⁺) [41]. Кроме того, для эндометриоидных поражений по сравнению с эутопическим эндометрием оказалось характерным наличие субпопуляции Th17-лимфоцитов, коррелирующее со стадией заболевания и повышенным уровнем ИЛ-10 и ИЛ-17 [42, 43].

Другой важной субпопуляцией являются регуляторные T-клетки (T-reg) с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} и с внутриклеточной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3⁺. Они являются мощными супрессорами

воспалительного иммунного ответа, регулируют пролиферацию и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных и NK-клеток. I. Barros и соавт. (2017 г.) в своей работе [44] приходят к выводу, что в перитонеальной жидкости и эндометриальных очагах наблюдается более высокая концентрация Т-рег и/или маркеров их экспрессии по сравнению с контрольной группой. Однако нет единого мнения о концентрации Т-рег в эндометрии и периферической крови этих пациенток [45]. По некоторым данным, концентрация Т-рег в периферической крови снижена [46], по другим данным – не изменена [47], корреляция между уровнем Т-рег и стадией заболевания не обнаружена [48].

Несмотря на то, что согласно большинству экспериментальных данных, при эндометриозе характерна супрессия иммунитета, некоторые компоненты иммунной системы активируются, примером чего служит поликлональная активация В-клеток [49]. В систематическом обзоре 22 исследований о роли В-клеток в патогенезе эндометриоза в большинстве случаев сообщается об увеличении присутствия или активации В-клеток у пациенток с эндометриозом, однако в 7 из 22 исследований различий в количестве В-клеток у пациенток с заболеванием и в контрольной группе не обнаружили [50].

Тем не менее установлено, что для эндометриоза характерны повышенная реактивность В-клеток, наличие депозитов IgG и компонентов комплемента в эндометрии, снижение уровня комплемента в сыворотке, что свидетельствует об аутоиммунном ответе с потреблением комплемента комплексом антиген-антитело [51]. В сыворотке крови женщин с эндометриозом выявлены антиэндометриальные антитела, продуцируемые В-клетками [52]. В исследовании H. Bohler и соавт. (2007 г.) выявили увеличение уровня аутоантител у пациенток с эндометриозом, коррелирующее со стадией заболевания [53].

Среди антиэндометриальных антител были выделены антитела к эндометриальному трансферрину и к α -2-HS-гликопротеину [54]. Эти антитела могут служить маркерами для ранней неинвазивной диагностики эндометриоза. В исследовании J. Inagaki и соавт. (2003 г.) обнаружили значимую связь между антителами IgG к ламинину-1 и бесплодием пациенток с эндометриозом на II стадии или более [55]. В собственном исследовании авторы продемонстрировали, что антитела к эндометриальным антигенам (тропомиозину 3, тропомодулину 3), ферменту α -енолазе, стероидным (эстрадиолу, прогестерону) и гонадотропным гормонам существенно повышены у пациенток с распространенным эндометриозом, и аутоантитела к тропомиозину 3, α -енолазе и эстрадиолу могут быть перспективными для неинвазивной диагностики эндометриоза [56].

Наряду с выработкой антител В-лимфоциты производят цитокины, такие как ИЛ-6, фактор, стимулирующий колониобразование гранулоцитов-макрофагов, и ИЛ-17, которые, как показали исследования, модулируют активность иммунных клеток CD4⁺ Т-клеток и способствуют сохранению хронического субклинического воспалительного ответа при эндометриозе [57]. Кроме того, определено, что в эндометрии у пациенток с эндометриозом повышается уровень BCL6 (необходимого белка для развития В-клеток) [58]. В противоположность этому другие исследования показали, что экспрессия матричной РНК гена BCL6 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, наоборот, снижена [59].

Примечательно, что в исследовании на Т-нокаутных мышах обнаружили, что дополнительный дефицит В-клеток не

влияет на рост или ангиогенез эндометриального поражения [60].

Медиаторы воспаления: цитокины, хемокины и факторы роста

Перитонеальная жидкость пациенток с эндометриозом содержит высокие концентрации провоспалительных и ангиогенных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Это обстоятельство, вероятно, является следствием большого количества иммунных клеток в брюшной полости. Баланс цитокинов также нарушен и в периферической крови женщин с эндометриозом, что указывает на системный характер заболевания [61, 62]. Все эти белки работают как медиаторы иммунной системы, регулируя пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, высвобождение ферментов и белков острой фазы, секрецию Ig и цитотоксическую активность иммунных клеток.

ИЛ-6 является одним из основных цитокинов воспалительного каскада при эндометриозе. Его уровень повышен в брюшной полости в крови таких пациенток и коррелирует с активностью заболевания [63]. ИЛ-6 продуцируется в основном макрофагами, но повышение уровней ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) также стимулирует его выработку перитонеальными мезотелиоцитами, что дополнительно вносит вклад в локальное воспаление [31]. ИЛ-6 может подавлять пролиферацию стромальных клеток эндометрия [64], однако доказано, что клетки в эндометриальных очагах устойчивы к его действию [65]. Этот цитокин индуцирует активацию Т-лимфоцитов и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела, и может приводить к поликлональной стимуляции В-клеток как при аутоиммунных заболеваниях [9].

Установлено, что ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста β 1 (ТФР- β 1) в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом снижают цитолитическую активность NK-клеток, в частности ИЛ-6 снижает содержание компонентов цитолитических гранул NK-клеток [66, 67].

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, экспрессия которого повышена при эндометриозе [68]. Он является мощным модулятором воспалительных реакций и функций иммунных клеток. ИЛ-10 ингибирует макрофаги и продукцию ими таких провоспалительных цитокинов, как интерферон γ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. На мышиной модели продемонстрировано повышение и уменьшение роста эндометриальных повреждений при введении и истощении ИЛ-10 соответственно [69]. Д.З. Цицкарева и соавт. [70] в своем исследовании также приходят к выводу о необходимости включения в схему лечения глубокого инфильтративного эндометриоза иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2, уровень которого снижен вследствие повышенной экспрессии ИЛ-10.

H. Yang и соавт. (2017 г.) совместно культивировали стромальные клетки эндометрия пациенток с эндометриозом с макрофагами и NK-клетками и пришли к выводу, что взаимодействие стромальных клеток с макрофагами снижает цитотоксичность NK-клеток предположительно за счет увеличения продукции Т-рег – ИЛ-10 и ТФР- β [71].

ФНО- α тоже повышен в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, инициирует NF- κ B-воспалительный ответ и каскад цитокинов, прямо коррелирует со стадией заболевания [72].

Состояние иммунологической реактивности оказывает влияние и на эффективность лечения бесплодия у женщин с эндометриозом [73]. В недавних исследованиях установле-

но, что бесплодие у пациенток с эндометриозом ассоциировано с нарушением активации моноцитов, которое приводит к гиперэкспрессии сигнальных рецепторов TLR2, NLR, RAGE, а это, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточной продукции ФНО- α [74, 75]. Актуальным в лечении такого бесплодия является терапевтический подход, направленный на использование глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), который стимулирует макрофаги через NOD2-рецепторы и увеличивает экспрессию макрофагами сквенджер-рецепторов [75, 76].

ИЛ-8 тоже повышается при эндометриозе, он способствует клеточной адгезии, индуцирует хемотаксис нейтрофилов и других иммунных клеток и является мощным ангиогенным фактором. ИЛ-8 стимулирует рост эутопических и эктопических клеток эндометрия, вероятно, посредством активации ФНО- α и может защищать эктопические клетки от гибели путем апоптоза. Он вырабатывается мезотелием в ответ на стимулы провоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-8 может коррелировать с тяжестью заболевания [77].

Продemonстрировано, что ИЛ-19 и ИЛ-22 значительно снижены в сыворотке крови женщин с эндометриозом яичников без глубокой инфильтрации [61]. Авторы приходят к выводу, что эти противовоспалительные цитокины оказывают иммуносупрессивное действие, а снижение их количества благоприятно для развития эндометриоза яичника.

В сыворотке и перитонеальной жидкости пациенток с глубоко инфильтрирующим эндометриозом также обнаруживается ИЛ-33 в повышенных концентрациях. Показано, что внутрибрюшинные инъекции ИЛ-33 стимулируют системное воспаление, способствуют росту и васкуляризации эндометриоидного поражения [78].

МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа) – провоспалительный хемокин, уровень которого повышен как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови у женщин с эндометриозом [79]. Он принимает участие в активации макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и коррелирует со стадией заболевания [80].

В исследовании по сравнительной оценке профиля секретируемых в культуре *in vitro* белков клетками из эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия женщин с наружным генитальным эндометриозом доказано, что продукция широкого спектра белков, характеризующих функциональное состояние стромальных клеток, выделенных из эктопических очагов эндометриоза, существенно изменилась, что указывает на состояние повышенной активации клеток в эндометриоидных очагах и может служить важным патогенетическим фактором развития эндометриоза [81].

В патогенезе эндометриоза немаловажную роль играет также продукция факторов роста – веществ, способных стимулировать пролиферацию и дифференцировку тканей [82]. В частности, в эндометриоидных очагах и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом при иммуноокрашивании обнаруживается VEGF – ростовой фактор, индуцирующий ангиогенез [49, 83]. В.А. Бурлев и соавт. в 1999 г. обобщили роль ангиогенных факторов роста при гинекологических заболеваниях и предложили теорию нарушений циклического ангиогенеза как одного из ключевых факторов в патобиологии гиперпролиферативных гинекологических заболеваний [84]. Доказали, что нарушения регуляции ангиогенной активности в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом и эндометриоидные поражения с высокой пролиферативной активностью сопровождались более увеличенной местной ангиогенной активностью и гораздо высокими уровнями VEGF в сыворотке крови и перитонеальной жидкости [85].

Совокупные данные о нарушениях ангиогенеза при эндометриозе привели к идее, что применение антиангиогенной терапии может быть успешным терапевтическим подходом к лечению эндометриоза по аналогии с использованием данного вида терапии при злокачественных новообразованиях, в том числе в онкогинекологии. Потенциальная эффективность антиангиогенной терапии при эндометриозе оценена в исследованиях на животных, но не сообщается о клинических испытаниях [12]. Обсуждается также и роль VEGF в патогенезе эндометриозассоциированного бесплодия [86].

Показано, что хирургическое удаление эндометриоидных поражений снижает уровень VEGF в сыворотке у пациенток [87], источником повышенной выработки могут служить эндометриоидные клетки [83] и активированные перитонеальные макрофаги [21].

ТФР- β 1 – еще один фактор роста, играющий важную роль в патогенезе эндометриоза. Его экспрессия значительно увеличена как в эндометриоидных очагах, так и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Считается, что ТФР- β синтезируется перитонеальными мезотелиоцитами [88]. В эксперименте на ТФР- β 1-нокаутных мышиных моделях продемонстрировано замедление развития эндометриоза. Введение им ТФР- β 1 стимулировало развитие эндометриоидного поражения [89]. ТФР- β 1 индуцирует экспрессию активированного протеазы рецептора 2-го типа (PAR2) в эндометриоидных клетках, что стимулирует секрецию ИЛ-6 [90].

Доказано, что ТФР- β 1 участвует также в регуляции экспрессии VEGF, способствуя ангиогенезу, и может увеличивать адгезивную способность эндометриоидных клеток. В эксперименте показано, что при добавлении антител, нейтрализующих специфические ТФР- β 1-опосредованные интегрины α V, β 1 и β 4 на клеточной мембране эндометрия, адгезия эндометриоидных клеток снижалась [91].

Заключение

Накопленные в настоящее время данные исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистирования эндометриоза значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических маркеров, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неинвазивной диагностике этого заболевания. Остается актуальным также поиск специфических иммунных маркеров, которые бы могли стать мишенью таргетной иммунотерапии эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: без спонсорской поддержки.

Funding: no sponsorship.

Литература/References

1. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. DOI:10.3390/ijms20225615

2. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.43.
3. Rižner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(4):557-80. DOI:10.1586/14737159.2015.1015994
4. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Iarmolinskaia MI, Ailamazian EK. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
5. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., и др. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2020;4:37-47 [Adamian LV, Arslanian KN, Loginova ON, et al. Immunologicheskie aspekty endometrioz: obzor literatury. *Lechashchii vrach.* 2020;4:37-47 (in Russian)].
6. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;1-12. DOI:10.1155/2015/795976
7. May KE, Villar J, Kirtley S, et al. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):637-53. DOI:10.1093/humupd/dmr013
8. Ahn SH, Khalaj K, Young SL, et al. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1420-31.e7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.07.005
9. Paul Dmowski W, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):245-63. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2004.02.001
10. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1338
11. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, et al. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:39-49. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010
12. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018;24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
13. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* 2017;4(1):55-68. DOI:10.1093/rb/rbw041
14. Milewski Ł, Dziunycz P, Barcz E, et al. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8. *J Reprod Immunol.* 2011;91(1-2):64-70. DOI:10.1016/j.jri.2011.05.008
15. Monsanto SP, Edwards AK, Zhou J, et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;105(4):968-77.e5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.11.047
16. Lin Y-J, Lai M-D, Lei H-Y, Wing L-YC. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006;147(3):1278-86. DOI:10.1210/en.2005-0790
17. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(3):193-8. DOI:10.1111/aji.12540
18. Daley JM, Thomay AA, Connolly MD, et al. Use of Ly6G-specific monoclonal antibody to deplete neutrophils in mice. *J Leukoc Biol.* 2008;83(1):64-70. DOI:10.1189/jlb.0407247
19. Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 2009;175(2):547-56. DOI:10.2353/ajpath.2009.081011
20. Králíčková M, Vetricka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):153. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08
21. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):45-55. DOI:10.1093/humupd/6.1.45
22. Томай Л.Р., Гунько В.О., Поргорелова Т.Н., и др. Значение протеомного анализа перитонеальной жидкости в выяснении патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2014;20(2):52-6 [Tomai LR, Gunko VO, Pogorelova TN, et al. The value of proteomic analysis of peritoneal fluid to explore the pathogenesis of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;20(2):52-6 (in Russian)].
23. Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Елисеева М.А. Экспрессия скавенджер-рецепторов перитонеальными макрофагами при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство и гинекология.* 2012;2:46-50 [Antsiferova IuS, Posiseeva LV, Sotnikova NIu, Elisseeva MA. Expressions of peritoneal macrophage scavenger receptors in external genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;2:46-50 (in Russian)].
24. Wu MH, Shoji Y, Wu MC, et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1061-9. DOI:10.1016/S0002-9440(10)61195-9
25. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003;9(5):223-8. DOI:10.1016/s1471-4914(03)00051-0
26. Cominelli A, Gaide Chevonnay HP, Lemoine P, et al. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(8):767-75. DOI:10.1093/molehr/gau034
27. Smith KA, Pearson CB, Hachey AM, et al. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp Med.* 2012;62(4):303-10.
28. Haber E, Danenberg HD, Koroukhov N, et al. Peritoneal macrophage depletion by liposomal bisphosphonate attenuates endometriosis in the rat model. *Hum Reprod.* 2009;24(2):398-407. DOI:10.1093/humrep/den375
29. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1705-13. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.01.133
30. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):221-31. DOI:10.1111/aji.12331
31. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):22-31 [Korotkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Cellular and molecular factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis in women (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(6):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182406122
32. Vetricka V, Laganà AS, Salmeri FM, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(5):897-904. DOI:10.1007/s00404-016-4195-6
33. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56(1):45-51. DOI:10.1016/s0015-0282(16)54414-8
34. Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM, et al. Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):941-9. DOI:10.1007/s00404-015-4004-7
35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, et al. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):206-12.
36. Wu MY, Yang JH, Chao KH, et al. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1187-91. DOI:10.1016/s0015-0282(00)01592-2
37. Moretta A. Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(12):957-64. DOI:10.1038/nri956

38. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, et al. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(1):1-10. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x
39. Киселева Е.П. Новые представления о противоинфекционном иммунитете. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(1):9-14 [Kiseleva EP. New aspects of anti-infection immunity. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011;1(1):9-14 (in Russian)].
40. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1997;38(6):400-12. DOI:10.1111/j.1600-0897.1997.tb00319.x
41. Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У., Ешимбетова Г.З., и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов у женщин с генитальным эндометриозом. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2018;1:79-82 [Musakhodzhaeva DA, Aripova TU, Eshimbetova GZ, et al. Subpopulations of lymphocytes in women with genital endometriosis. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*. 2018;1:79-82 (in Russian)].
42. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(6):480-6. DOI:10.1111/aji.12426
43. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016;117:39-44. DOI:10.1016/j.jri.2016.04.289
44. de Barros IBL, Malvezzi H, Gueuvoghlian-Silva BY, et al. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2017;120:48-55. DOI:10.1016/j.jri.2017.04.003
45. Попова О.С. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):8-15 [Popova OS. Immune system cells as biomarkers in the diagnostics of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(2):8-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2019250218
46. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, et al. CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(1):119-24. DOI:10.1093/humrep/des346
47. Hanada T, Tsuji S, Nakayama M, et al. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor- β -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):9. DOI:10.1186/s12958-018-0325-2
48. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):1072-6. DOI:10.3892/mmr.2014.2294
49. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1-10. DOI:10.1016/s0015-0282(00)01630-7
50. Riccio LG, Barakat EC, Chapron C, et al. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2017;123:29-34. DOI:10.1016/j.jri.2017.09.001
51. Старцева Н.В. Клинические иммунологические аспекты генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 1980;3:23-6 [Startseva NV. Klinicheskie immunologicheskie aspekty genital'nogo endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980;3:23-6 (in Russian)].
52. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-74. DOI:10.1210/er.2007-0001
53. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci*. 2007;14(6):595-604. DOI:10.1177/1933719107307910
54. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol*. 1982;50(2):259-66.
55. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod*. 2003;18(3):544-9. DOI:10.1093/humrep/deg148
56. Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., и др. Аутоиммунные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза у женщин. *Биомедицинская химия*. 2020;66(2):162-6 [Menzhinskaya IV, Melkumyan AG, Pavlovich SV, et al. Autoimmune markers for non-invasive diagnosis of endometriosis in women. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2020;66(2):162-6 (in Russian)]. DOI:10.18097/PBMC20206602162
57. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(7):441-51. DOI:10.1038/nri3857
58. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW, et al. Endometrial BCL6 Overexpression in Eutopic Endometrium of Women With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(9):1234-41. DOI:10.1177/1933719116649711
59. Yeol SG, Won YS, Kim YI, et al. Decreased Bcl-6 and increased Blimp-1 in the peritoneal cavity of patients with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):156-60.
60. Söhngen L, Schmidt M, Wimberger P, et al. Additional B-cell deficiency does not affect growth and angiogenesis of ectopic human endometrium in T-cell-deficient endometriosis mouse models during long-term culture. *J Reprod Immunol*. 2014;106:50-7. DOI:10.1016/j.jri.2014.08.004
61. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, et al. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril*. 2013;99(1):219-26.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.08.055
62. Carmona F, Chapron C, Martínez-Zamora M-Á, et al. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J Reprod Immunol*. 2012;95(1-2):80-6. DOI:10.1016/j.jri.2012.06.001
63. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76(1):1-10. DOI:10.1016/s0015-0282(01)01816-7
64. Zarmakoupis PN, Rier SE, Maroulis GB, Becker JL. Inhibition of human endometrial stromal cell proliferation by interleukin 6. *Hum Reprod*. 1995;10(9):2395-9. DOI:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136306
65. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN- β 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 beta. *J Immunol*. 1989;142(9):3134-9.
66. Kang YJ, Jeung IC, Park A, et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2176-89. DOI:10.1093/humrep/deu172
67. Guo SW, Du Y, Liu X. Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1462-74. DOI:10.1093/humrep/dew057
68. Suen JL, Chang Y, Chiu PR, et al. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model. *Am J Pathol*. 2014;184(2):464-71. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.10.023
69. Cameron MJ, Kelvin DJ. Cytokines and chemokines – their receptors and their genes: an overview. *Adv Exp Med Biol*. 2003;520:8-32. DOI:10.1007/978-1-4615-0171-8_2
70. Цицкарева Д.З., Ярмолинская М.И., Селютин А.В., Сельков С.А. Оценка содержания и патогенетической роли цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(1):38-45 [Tsitskareva DZ, Iarmolinskaia MI, Seliutin AV, Selkov SA. Evaluation of the content and the pathogenetic role of cytokines in the peritoneal fluid in patients with deep infiltrative endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(1):38-45 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD66138-45
71. Yang HL, Zhou WJ, Chang KK, et al. The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF- β . *Reproduction*. 2017;154(6):815-25. DOI:10.1530/REP-17-0342
72. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(3):52-61 [Pashkov VM, Lebedev VA. Modern understanding of the etiology and pathogenesis of genital endometriosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007;6(3):52-61 (in Russian)].
73. Коваль Г.Д. Обоснование подходов к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом в зависимости от иммунологических показателей. *Universum: медицина и фармакология*. 2015;7-8(19):9 [Koval GD. Substantiation of approaches to the treatment of infertility in women with

- endometriosis depending on immunological findings. *Universum: medicina i farmakologiya*. 2015;7-8(19):9 (in Russian)].
74. Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., и др. Использование иммуномодулирующей терапии у женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(3):25-8 [Krasilnikova AK, Malyshkina AI, Sotnikova NIu, et al. Ispolzovanie immunomoduliruiushchei terapii u zhenshchin s besplodiem pri "malykh" formakh naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(3):25-8 (in Russian)].
 75. Романова С.В. Значение факторов врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза I-II стадии у пациенток с бесплодием и обоснование использования препарата глюкозаминилмурамилдипептида в комплексной терапии данной патологии. Автореф. ... канд. мед. наук. Иваново, 2013 [Romanova SV. Value factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis stage I-II in patients with infertility and justification for the use of GMDP entrapped in the treatment of this pathology. Avtoref. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2013 (in Russian)].
 76. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Красильникова А.К. Нарушения системных реакций врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии и возможность их коррекции препаратом Ликопид. *Иммунология*. 2016;37(1):17-21 [Sotnikova NIu, Antsiferova IuS, Malyshkina AI, Krasilnikova AK. Impairment of the system innate immune reactions in infertile patients with endometriosis of I-II stage and possibility of its correction by drug likopid. *Immunologiya*. 2016;37(1):17-21 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-1-17-21
 77. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(4). DOI:10.1111/aji.12622
 78. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):17903. DOI:10.1038/s41598-017-18224-x
 79. Чантурия Т.З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;3:25-30 [Chanturiia TZ. Role of immunological factors in the development of endometriosis. *Aktualnye problemy meditsiny i biologii*. 2018;3:25-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2587-4926-2018-10033
 80. Borrelli GM, Kaufmann AM, Abrão MS, Mechner S. Addition of MCP-1 and MIP-3β to the IL-8 appraisal in peritoneal fluid enhances the probability of identifying women with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2015;109:66-73. DOI:10.1016/j.jri.2015.01.003
 81. Павлович С.В., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., и др. Особенности профиля секретируемых белков клетками из эндометриодных очагов и эутопического эндометрия женщин с наружным генитальным эндометриозом in культуре in vitro. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:90-9 [Pavlovich SV, Krechetova LV, Vtorushina VV, et al. Features of the profile of proteins secreted by cells from the endometrioid foci and eutopic endometrium in women with external genital endometriosis in vitro culture. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;8:90-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.8.90-99
 82. Фролова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):71-80 [Frolova MS. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2019;68(3):71-80 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD68371-80
 83. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3112-8. DOI:10.1210/jcem.81.8.8768883
 84. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. *Проблемы репродукции*. 1999;5(5):6-13 [Burlev VA, Pavlovich SV. Angiogenez i angiogennye faktory rosta v regulatsii reproduktivnoi sistemy u zhenshchin. *Problemy reproduksii*. 1999;5(5):6-13 (in Russian)].
 85. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-α and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132(3):501-9. DOI:10.1530/rep.1.01110
 86. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Байбуз Д.В., Лебедева Я.А. Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX2, MUC в развитии эндометриозассоциированного бесплодия. *Гинекология*. 2019;21(2):34-7 [Kulikova NV, Kovalenko II, Baibuz DV, Lebedeva IaA. The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2019;21(2):34-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.2.190344
 87. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, et al. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(1):52-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.02.019
 88. Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, et al. The peritoneum is both a source and target of TGF-β in women with endometriosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106773. DOI:10.1371/journal.pone.0106773
 89. Hull ML, Johan MZ, Hodge WL, et al. Host-derived TGFβ1 deficiency suppresses lesion development in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol*. 2012;180(3):880-7. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.11.013
 90. Saito A, Osuga Y, Yoshino O, et al. TGF-β1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1892-8. DOI:10.1093/humrep/der125
 91. Choi HJ, Park MJ, Kim BS, et al. Transforming growth factor β1 enhances adhesion of endometrial cells to mesothelium by regulating integrin expression. *BMB Rep*. 2017;50(8):429-34. DOI:10.5483/bmbrep.2017.50.8.097

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Нейрофизиологические механизмы боли и ее количественная оценка при эндометриозе

В.В. Логинов^{✉1}, А.В. Вартамов^{1,2}, С.А. Фейгин¹, С.В. Павлович¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Решение многих клинических задач, в том числе и вопросов происхождения боли как составляющей отдельных патологий, лежит в плоскости количественной объективизации основного заболевания и выяснения роли в нем болевого синдрома (БС). Проведен анализ данных литературы о методах оценки боли, включая количественные шкалы и опросники, биохимические и инструментальные исследования. Рассмотрены различные корреляты БС, применяемые в фундаментальных и прикладных исследованиях. Изучены нейрофизиологические механизмы формирования боли и специфические методы оценки БС при эндометриозе.

Ключевые слова: болевой синдром, тазовая боль, эндометриоз

Для цитирования: Логинов В.В., Вартамов А.В., Фейгин С.А., Павлович С.В. Нейрофизиологические механизмы боли и ее количественная оценка при эндометриозе. Гинекология. 2021;23(6):493–498. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201254

REVIEW

Neurophysiological mechanisms of pain and its quantitative assessment in endometriosis

Viktor V. Loginov^{✉1}, Alexander V. Vartanov^{1,2}, Semen A. Feigin¹, Stanislav V. Pavlovich¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The solution of many clinical problems, including the issues of the origin of pain as a component of individual pathologies, lies in the plane of quantitative objectification of the underlying disease and elucidation of the role of pain syndrome (PS) in it. The analysis of literature data on methods of pain assessment, including quantitative scales and questionnaires, biochemical and instrumental studies, was carried out. Various PS correlates used in fundamental and applied research are considered. The neurophysiological mechanisms of pain formation and specific methods for assessing PS in endometriosis were studied.

Keywords: pain syndrome, pelvic pain, endometriosis

For citation: Loginov VV, Vartanov AV, Feigin SA, Pavlovich SV. Neurophysiological mechanisms of pain and its quantitative assessment in endometriosis. Gynecology. 2021;23(6):493–498. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201254

В связи с широким распространением в клинической практике, многообразием форм и социальной значимостью болевого синдрома (БС) его дифференциальная диагностика и лечение до сих пор остаются актуальными проблемами. Среди сенсорных модальностей (зрение, прикосновение, вкус, запах, слух и т.д.) боль чаще других является доминирующим ощущением в шкале приорите-

тов, поскольку может иметь витальное значение. С другой стороны, боль запускает и важные восстановительные механизмы, направленные на компенсацию повреждений и оптимизацию нарушенного гомеостаза, что сохраняет высокий уровень активности, а в конечном итоге – жизнь.

Решение многих клинических задач, в том числе и вопросов происхождения боли как составляющей отдельных

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Логинов Виктор Владимирович** – канд. биол. наук, зав. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vikloginov@yandex.ru

Вартамов Александр Валентинович – канд. психол. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ст. науч. сотр. фак-та психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: a_v_vartanov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8844-9643

Фейгин Семен Александрович – специалист лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_feigin@oparina4.ru

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ученый секретарь. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

✉ **Viktor V. Loginov** – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vikloginov@yandex.ru

Alexander V. Vartanov – Cand. Sci. (Psychol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Lomonosov Moscow State University. E-mail: a_v_vartanov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8844-9643

Semen A. Feigin – specialist of Laboratory of Neurophysiology, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_feigin@oparina4.ru

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

патологий, лежит в плоскости количественной объективизации основного заболевания и выяснения роли в нем БС. Цель обзора – изучение современных возможностей оценки состояния нейрофизиологических механизмов боли для разработки неинвазивной количественной и объективной методики определения боли при эндометриозе.

На описательном уровне выделяют: воспалительную, ишемическую, травматическую, посттравматическую, поверхностную, глубокую, периферическую, соматическую, нейропатическую, висцеральную, таламическую, центральную, отраженную, проецируемую, психогенную, фантомную боль как влияние психологических и социальных факторов и многие другие как комбинации из перечисленных. При всей субъективности описательного уровня понятно, что боль может иметь разный нейрофизиологический патогенез, и продвижение в понимании нейрофизиологии перечисленных определений может существенно помочь в разработке неинвазивного количественного метода оценки боли.

На основе описательных подходов в оценке боли разрабатывались и условно количественные методы ее оценки. Хотя условно количественные методы и несут в себе существенную долю субъективности как со стороны врача, так и со стороны пациента, использование их в случае эндометриоза представляется полезным, особенно в лонгитюдном наблюдении в связи с устойчивым представлением о переходе острой боли в хроническую при этой патологии [1].

Для измерения интенсивности острой боли разработана Визуальная аналоговая шкала – ВАШ (Visual Analog Scale – VAS). Она очень проста в исполнении (время тестирования – меньше 1 мин) и представляет собой непрерывную линию длиной 10 см: от «отсутствие боли» (0 баллов) до «сильнейшая боль, какую можно только представить» (10 баллов). К числу похожих условно количественных шкал для оценки острой боли можно также отнести: Цифровую рейтинговую шкалу (Numerical Rating Scale – NRS), используемую при оценке острой боли не только у взрослых, но и у детей старше 9 лет, Категориальную вербальную шкалу (Verbal Rating Scale – VRS), а также шкалу с рисунками счастливых и несчастливых лиц для детей от 3 лет (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale) [2].

Наиболее часто используемые условно количественные методы оценки хронической боли (ХБ) представляются более сложными в исполнении за счет включения в тест большого количества показателей эмоционального и социального характера, например тест «Краткая оценка боли» (Brief Pain Inventory – BPI) [3], предназначенный для определения тяжести ХБ и также включающий в себя вопросы на общую активность, работоспособность, двигательную активность, настроение, сон, межличностные отношения и качество жизни. Не менее громоздким (тестирование длится не менее 40 мин) является Опросник боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire – MPQ) [4]. Однако в его идеологии заложен отчетливый нейрофизиологический подход, в связи с чем он включает в себя сенсорный, эмоциональный и оценочный блоки.

Наиболее удачной попыткой выделить нейропатическую составляющую БС является Лидская шкала оценки нейропатических симптомов и знаков нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS) [5]. Основная цель этого теста состоит в том, чтобы оценить, появляется ли испытываемая боль преимущественно из-за повреждения нервной системы или нет. Шкала LANSS является единственным опубликованным инструментом, позволяющим проводить различие между невропатической и ноцицептивной болью независимо от

методов диагностики основного заболевания. Опросник заполняется врачом и состоит из 2 блоков. Первый включает пункты о степени выраженности дизестезии, аллодинии и реакции на температурные раздражители, а также о пароксизмальной боли и вегетативной дисфункции. Второй блок посвящен клиническому исследованию аллодинии, гипералгезии и гипоалгезии. По окончании работы с пациентом проводится подсчет баллов (максимум 24 балла). Если сумма баллов <12, нейропатический механизм формирования болевых ощущений маловероятен; если сумма баллов ≥12 – имеет место. Опросник LANSS имеет высокую степень чувствительности и специфичность в отношении дифференциальной диагностики ноцицептивной и невропатической боли и может применяться для оценки эффективности различных методов лечения [6].

Имеются и специализированные, главным образом для больных раком, методики оценки боли, такие как Шкала оценки качества боли (PQAS – Pain Quality Assessment Scale), Шкала для оценки боли у пациентов с онкологическими заболеваниями (Memorial Pain Assessment Card) [7]. Отдельно стоит рассмотреть шкалы, используемые для оценки БС у пациенток с эндометриозом. По данным изученной литературы, в общей практике унифицированный опросник для больных эндометриозом не используется. Чаще всего для оценки характеристики и интенсивности тазовой боли при эндометриозе применяется шкала С. McLaverty и R. Shaw [1, 3]. Однако Л.В. Адамян и соавт. (2019 г.) указывают на следующие недостатки шкалы: с ее помощью нельзя проводить сравнительный анализ интенсивности боли в группах больных с разными сочетаниями симптомов. В большинстве рассмотренных исследований применялась ВАШ как основной метод оценки боли [8–11]. Дополнительно исследователи использовали шкалы для оценки качества жизни, такие как: HRQOL [12], The Biberoglu and Behrman (B&B) [12], SF-36 [13], MPQ [14].

Л.В. Адамян и соавт. [15] предложили разделять БС на 2 составляющие. Для количественной оценки, определения тяжести и интенсивности боли используется ВАШ. Для идентификации нейропатического компонента боли, выраженного при эндометриозе хронической тазовой болью, используется опросник Pain Detect. Группой исследователей из Франции в систематическом обзоре существующих методов оценки боли [12] предложено использование ВАШ или числовой шкалы в сочетании с Clinical Global Impression score (CGI) и шкалой качества жизни (HRQOL).

Анализ результатов тестирования острой и ХБ с помощью условно количественных методик при различных патологиях, в структуре которых имеет место болевая составляющая, в том числе и при эндометриозе, показывает, что введение балльных оценок, безусловно, дает возможность статистической обработки первичного материала, однако мало избавляет от субъективности как со стороны врача, так и со стороны пациента. При этом, если в отношении врачей на основе методических рекомендаций может быть достигнута некоторая стандартизация («конвенциональная истина»), в результате чего существенно снижается дисперсия оценок боли, то в отношении пациентов эти оценки сильно зависят от неконтролируемых факторов. Наибольший вклад в это вносят эмоциональные переживания. Практика показывает, что часто пациенты склонны недооценивать сильную боль и занижать количественную оценку до тех пор, пока она не станет непереносимой степени, или, наоборот, оценивают даже слабую боль в 10 баллов, оставаясь при этом спокойными и расслабленными. Несоответствие в оценке боли между пациентом и врачом, в свою очередь,

существенно снижает корреляционные взаимоотношения между показателями основного заболевания и болью, что не может привести к какой-то однозначной интерпретации результата.

Вместе с тем широкое использование условно количественных методик оценки боли обозначает отчетливые тенденции к выявлению отдельных аспектов БС, стремление к объективизации ее тяжести и раскрытию патогенеза, в том числе и нейрофизиологических механизмов боли при эндометриозе.

Одним из информативных показателей при оценке БС пациента является порог переносимости боли. Его определяют при помощи инструментальных методов, исследуя ответную реакцию организма на различные раздражители. В качестве раздражителей могут применяться электростимуляция, механическое или тепловое воздействие и др. Выражается этот порог в единицах силы стимула при использовании методов с нарастающей его интенсивностью либо в единицах времени при постоянной силе стимула [16].

Одним из основных способов объективной количественной оценки порога боли является методика регистрации ноцицептивного рефлекса отдергивания, или RП-рефлекса. Ноцицептивные флексорные рефлексы (НФР) отражают состояние ноцицептивных (НС) и антиноцицептивных систем (АНС). Они способны оценить воздействие нейромедиаторов, принимающих участие в болевых процессах, а также количественно оценить эффективность болеутоляющих препаратов. Результаты различных исследований НФР [17–19] показывают взаимосвязь порога НФР с функциями НС и АНС. Снижение порога НФР свидетельствует об усилении активности НС или ослаблении функций АНС. Наоборот, повышение НФР и порога болевой чувствительности может быть связано с усилением работы АНС или снижением активности НС. Однако в ситуациях первичных хронических БС пороги НФР снижены. В этом случае при отсутствии отчетливого ноцицептивного фактора АНС работают исходно недостаточно, ниже адекватного уровня, необходимого для болевого контроля в норме. Согласно данным литературы при синдромах ХБ с имевшимся первоначально периферическим повреждением пороги НФР повышены. При органическом поражении соматосенсорной афферентной системы (таламический синдром, постинсультная боль) пороги НФР могут быть также повышены, свидетельствуя о нарушениях взаимодействия АНС с периферическими звеньями контроля боли, когда ее активность становится недостаточной для подавления ноцицептивной афферентации [20]. Но при невропатических хронических БС болевая стимуляция в ряде случаев может вызвать парадоксальную реакцию в виде снижения выраженности БС [21], что делает исследования порога болевой чувствительности неэффективным для объективного количественного метода оценки ХБ.

Использование биохимических и иммунологических маркеров не нашло широкого применения в общеклинической практике. В основном они оценивают неспецифическую стрессорную реакцию, а не количественные характеристики БС [22]. Например, исследователи из Федерального университета Риу-Гранди-ду-Сул (Бразилия) после серии наблюдений за беременными женщинами предположили, что расщепление аденозина может играть роль в острой висцеральной боли, связанной с активными родами [23]. Эти результаты показывают, что пурины, в частности нуклеозид аденозин, связаны с механизмами, лежащими в основе передачи острой висцеральной боли во время родоразрешений. В экспериментальных и фундаментальных исследованиях

для оценки механизмов функционирования НС и АНС используют методы определения биологически активных веществ: нейромедиаторов, простагландинов, нейропептидов, цитокинов [21]. Основное направление подобных исследований – это изучение специфических клеточных и молекулярных механизмов, которое может дать ключ к разработке эффективных невропатических болеутоляющих средств, имеющих минимальные побочные эффекты [24, 25].

Отдельно стоит отметить инструментальные исследования, проводимые для оценки влияния хронического БС на структуру и функцию головного мозга (ГМ). Согласно литературным данным у пациентов с ХБ происходят нарушения процессов обработки информации, связанные с дисфункцией префронтальной коры, которые выявляются при выполнении сложных заданий, связанных с принятием решений. Также отмечаются нарушения зрительно-моторной координации, абстрактного мышления, принятия решений при выполнении эмоциональных, связанных с риском заданий [26].

Инструментальные методы исследования позволили обнаружить изменения различных структур ГМ, связанных с передачей болевых ощущений. Позитронно-эмиссионная томография и функциональная магнитно-резонансная томография выявили изменения в орбитофронтальной коре, поясной извилине, дорсальных отделах моста инсुлярной коры у пациентов, страдающих ХБ в нижней части спины, синдромом раздраженного кишечника, фибромиалгией, цефалгией. Изменения серого вещества ГМ при ХБ могут являться следствием постоянной ноцицептивной импульсации и быть обратимыми при эффективном лечении БС. А.А. Аверченкова (2016 г.) отмечает, что у пациентов с ХБ при функциональной магнитно-резонансной томографии отмечается меньшая активация тех областей, которые активны при острой боли, и увеличивается активность тех регионов, которые не являются непосредственной частью спиноталамического пути. При этом активность дорсолатеральных отделов префронтальной коры и активность ее медиальных отделов способны оказывать ингибирующее воздействие друг на друга. Предположено, что степень атрофии дорсолатеральных отделов коры связана с активностью ее медиальных отделов и вносит свой вклад в формирование спонтанной боли [27].

Ряд авторов отмечают снижение количества серого вещества в гипоталамусе у больных с эндометриозом и хронической тазовой болью. Те женщины, которые остаются относительно «безболезненными», с другой стороны, не показывают этого снижения. Напротив, они показывают увеличение объема серого вещества в АНС, которая снова может быть адаптивной [28].

Изменения в активности электроэнцефалографии (ЭЭГ), связанной с ХБ, наблюдались в разных отделах мозга, включая лобную, теменную и затылочную, или сенсомоторную и соматосенсорную области. Такое широкое распространение изменений в работе мозга согласуется с данными исследований, использующих методы нейровизуализации.

В фоновой ЭЭГ у пациентов с ХБ наблюдалось увеличение т-активности [29–31]. Среди включенных работ отмечено увеличение мощности т-ЭЭГ в покое у пациентов с невропатической болью и мигренью с аурой или без нее, но не у пациентов с болью в пояснице и фибромиалгией. Источники этой увеличенной т-мощности могут быть расположены в префронтальной медиальной области и передней поясной извилине [29]. Предыдущие исследования на лабораторных животных показали увеличение т-колебаний, связанных с дисфункцией таламуса [32]. Более того, высказано

предположение, что вызванное внутренними факторами патологическое срабатывание таламических нейронов может нарушить работу таламокортикальных сетей и привести к аномальной обработке информации о боли. Похоже, что это верно в условиях невропатической боли, когда наблюдается некоторая степень таламической денервации. Снижение торможения таламуса, по-видимому, связано с усилением пиков нейронов на частоте около 4 Гц, что могло бы стать источником увеличения α -мощности. Это явление называется таламокортикальной дисритмией [33], дисфункцией центральной нервной системы, которая может быть связана со многими болезненными расстройствами и являться маркером тяжелой хронической невропатической боли.

α -Активность в состоянии покоя была увеличена у пациентов с невропатической болью [30, 31, 34]. Предыдущие исследования с онкологическими пациентами показали аналогичные результаты, которые могут быть объяснены с помощью ЭЭГ-паттернов при ХБ, частой когнитивной дисфункции и усталости, обнаруживаемой у людей с этим заболеванием [35, 36]. Другие авторы также обнаружили увеличение α -ритма у пациентов с невропатической болью [37]. У пациентов с невралгией тройничного нерва метаболические изменения таламуса коррелируют с когнитивной дисфункцией [38]. α -Колебания отражают тормозные возбуждающие механизмы в таламокортикальной сети [39], деятельность которых нарушена при невропатической боли. Однако данные экспериментальных исследований, где индуцировалась боль, показывают, что α -мощность не всегда бывает повышенной, наоборот, она может быть уменьшена при болевых ощущениях выше среднего уровня [40–42]. Вполне возможно, что острый кризис при хронических болевых состояниях может напоминать острую боль, что может объяснить α -супрессию. То же самое может происходить при наличии ненормального обострения кинезиофобии и катастрофизма [43], где чрезмерная бдительность может объяснить снижение α -мощности [44].

ХБ часто ассоциируется со значительными изменениями амплитуд вызванных потенциалов в ответ на соматосенсорную и визуальную информацию, связанную с болью, что указывает на ненормальное функционирование внимания. Компоненты вызванных потенциалов с ранней латентностью (включая соматосенсорный P50 или зрительный N100) в основном связаны с ранним предсознательным распределением ресурсов внимания к биологически значимым сигналам во время процессов кодирования сенсорной информации, которая может располагаться в первичных и вторичных сенсорных областях мозга. Напротив, компоненты потенциала, связанного с событием с поздней латентностью (P300, поздняя позитивная волна), могут отражать активацию процессов внимания, направленных на соответствующие стимулы, которые требуют быстрой реакции и связаны с генерализованной активацией мозга [45].

Богатое основное сплетение вегетативных нервов широко распространено в женской репродуктивной системе, регулируя секрецию желез, взаимодействие иммунных клеток и т.д. Это сплетение также передает информацию в центральную нервную систему относительно внутренней среды и потенциальных вредных стимулов. Многие исследователи считают, что воспаление и изменения нервов при эндометриотических поражениях связаны с возникновением и развитием эндометриоза. Взаимодействие между воспалением и нервами может усугубить эндометриоз и тесно связано с болью при эндометриозе [46]. Согласно данным литературы болевые импульсы после своего возникновения в ноцицепторах передаются по миелинизи-

рованным (А- δ) и немиелинизированным С-волоконкам. А- δ -волокна обнаруживаются в коже, слизистых оболочках, париетальной брюшине. Они являются достаточно быстрыми проводниками болевых импульсов со скоростью от 0,5 до 30 м/с. В.Г. Овсянников и соавт. (2015 г.) пишут, что эти волокна формируют острую, локализованную, соматическую боль, когда человек точно определяет источник боли. С-волокна отводят импульсы от глубоких тканей – мышц, висцеральной брюшины, сухожилий и практически от всех внутренних органов и являются проводниками в те же структуры, что и А- δ -волокна. Однако их болевой порог значительно выше по сравнению с А- δ -волоконками и скорость распространения болевого импульса в 10 раз ниже, поэтому аллогенный фактор должен иметь значительно большую интенсивность. С-волокна принимают участие в формировании тупой, жгучей и плохо локализованной, ХБ [47]. Последнее означает, что переход острой боли в хроническую может быть объяснен истощением проведения импульсов по А- δ -волоконкам. Центральная обработка информации в системе боли происходит в таких структурах, как миндалина, таламус, островковая кора, соматосенсорная кора, цингулярная и префронтальная кора.

Таким образом, длительная история изучения БС существенно расширила представления о его природе и инициировала разработку широкого спектра способов его диагностики. Анализ и обобщение результатов проведенных фундаментальных и прикладных исследований позволяют сформулировать достаточно цельное представление о нейрофизиологических механизмах формирования боли. В клинической практике для оценки боли до настоящего времени преобладают описательные, условно количественные или полуколичественные методы. Неинвазивные и сравнительно дешевые нейрофизиологические подходы в объективной и количественной оценке боли в клинической практике используются редко, фрагментарно и в основном для решения отдельных научных задач. Для нейрофизиологической диагностики боли при эндометриозе возможно использование устойчивого паттерна биоэлектрической активности разных структур ГМ, в том числе для оценки длительности и объема противоболевого эффекта терапевтических и хирургических подходов в рамках лонгитюдных исследований.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24. DOI:10.1093/bja/aen103
- Dijkers M. Comparing quantification of pain severity by verbal rating and numeric rating scales. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(3):232-42. DOI:10.1080/10790268.2010.11689700
- Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
- Melzack R, Katz J. The McGill Pain Questionnaire: Appraisal and current status. In: DC Turk, R Melzack (eds.). *Handbook of pain assessment*. The Guilford Press, 2001; p. 35-52.
- Backonja MM. Need for differential assessment tools of neuropathic pain and the deficits of LANSS pain scale. *Pain*. 2002;98(1-2):229-31. DOI:10.1016/s0304-3959(02)00115-x
- Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., и др. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(3):43-50 [Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, et al. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2018;8 (3):43-50 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50
- Bircan HA, Yalcin GS, Fidanci S, et al. The usefulness and prognostic value of Memorial Symptom Assessment-Short Form and Condensed Memorial Symptom Assessment Scale in assessment of lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(4):2005-14. DOI:10.1007/s00520-019-05003-9
- Stull DE, Wasiak R, Kreif N, et al. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res*. 2014;23(1):103-17. DOI:10.1007/s11136-013-0442-5
- Wickström K, Edelman G. Minimal clinically important difference for pain on the VAS scale and the relation to quality of life in women with endometriosis. *Sex Reprod Healthc*. 2017;13:35-40. DOI:10.1016/j.srhc.2017.05.004
- Cozzolino M, Coccia ME, Lazzeri G, et al. Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(3):170-5. DOI:10.1055/s-0039-1679879
- Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, et al. Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(1):11-5 (in Portuguese).
- Bourdel N, Alves J, Pickering G, et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):136-52. DOI:10.1093/humupd/dmu046
- Лисовская Е.В., Хилькевич Е.Г., Чупрынин В.Д., и др. Качество жизни женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:116-26 [Lisovskaia EV, Khilkevich EG, Chuprynin VD, et al. Kachestvo zhizni zhenshchin s glubokim infiltrativnym endometriozom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;3:116-26 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.3.116-126
- Fabbri E, Villa G, Mabrouk M, et al. McGill Pain Questionnaire: a multi-dimensional verbal scale assessing postoperative changes in pain symptoms associated with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(4):753-60. DOI:10.1111/j.1447-0756.2008.00994.x
- Адамян Л.В., Сонова М.М., Арслanian К.Н., Логинова О.Н. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Лечащий врач*. 2019;9:83-7 [Adamyan LV, Sonova MM, Arslanian KN, Loginova ON. Features of chronic pelvic pain in patients with external genital endometriosis. *Lechashchii vrach*. 2019;9:83-7 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2019.44.85.018
- Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения. *Universum: медицина и фармакология*. 2014;4(5). Режим доступа: <https://universum.com/ru/med/archive/item/1229>. Ссылка активна на 16.11.2021 [Kharchenko YuA. Adequate assessment of pain is the pledge of successful treatment. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2014;4(5). Available at: <https://universum.com/ru/med/archive/item/1229>. Accessed: 16.11.2021 (in Russian)].
- Данилов А.Б. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения церебральных механизмов боли (обзор). *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1996;1:107-12 [Danilov AB. Notsitseptivnyi fleksornyi refleks: metod izuchenii tsebral'nykh mekhanizmov boli (obzor). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1996;1:107-12 (in Russian)].
- France CR, Rhudy JL, McGlone S. Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: further evaluation of standardized NFR scoring criteria. *Pain*. 2009;145(1-2):211-8. DOI:10.1016/j.pain.2009.06.022
- Willer JC. Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Adv Neurol*. 1983;39:809-27.
- Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н. Особенности исследования ноцицептивного флексорного рефлекса в оценке болевой чувствительности (обзор литературы). *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2011;4(63):57-66 [Dzheldubaeva ER, Chuian EN. Osobennosti issledovaniia notsitseptivogo fleksornogo refleksa v otsenke bolevoi chuvstvitel'nosti (obzor literatury). *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiia*. 2011;4(63):57-66 (in Russian)].
- Сапон Н.А., Чеботарева Л.Л. Использование инструментальных методов исследования для оценки нейрофизиологических коррелятов боли. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2004;4 [Sapon NA, Chebotareva LL. Ispol'zovanie instrumental'nykh metodov issledovaniia dlia otsenki neirofiziologicheskikh korreliatov boli. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2004;4:69-75 (in Russian)].
- Anisman H, Zacharko RM. Behavioral and neurochemical consequences associated with stressors. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;467:205-25. DOI:10.1111/j.1749-6632.1986.tb14630.x
- Schmidt AP, Böhmer AE, Hansel G, et al. Changes in Purines Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Pregnant Women Experiencing Pain During Active Labor. *Neurochem Res*. 2015;40(11):2262-9. DOI:10.1007/s11064-015-1716-9
- Fernandes V, Sharma D, Vaidya S, et al. Cellular and molecular mechanisms driving neuropathic pain: recent advancements and challenges. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22(2):131-42. DOI:10.1080/14728222.2018.1420781
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84. DOI:10.1016/j.cell.2009.09.028
- Nicholson K. Pain, cognition and traumatic brain injury. *Neurorehabilitation*. 2000;14:95-103.
- Аверченкова А.А. Механизмы формирования «болевого памяти» при хронической боли. *РМЖ*. 2016;24(7):420-2 [Averchenkova AA. Mekhanizmy formirovaniia "bolevoi pamiaty" pri khronicheskoi boli. *RMZh*. 2016;24(7):420-2 (in Russian)].
- As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012;153(5):1006-14. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.032
- Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*. 2006;31(2):721-31. DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.12.042
- Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, et al. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*. 2006;129(Pt. 1):55-64. DOI:10.1093/brain/awh631
- Vuckovic A, Hasan MA, Fraser M, et al. Dynamic oscillatory signatures of central neuropathic pain in spinal cord injury. *J Pain*. 2014;15(6):645-55. DOI:10.1016/j.jpain.2014.02.005
- LeBlanc BW, Lii TR, Silverman AE, et al. Cortical theta is increased while thalamocortical coherence is decreased in rat models of acute and chronic pain. *Pain*. 2014;155(4):773-82. DOI:10.1016/j.pain.2014.01.013
- Llinás R, Urbano FJ, Leznik E, et al. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends Neurosci*. 2005;28(6):325-33. DOI:10.1016/j.tins.2005.04.006

34. Van den Broeke EN, Wilder-Smith OH, van Goor H, et al. Patients with Persistent Pain after Breast Cancer Treatment Show Enhanced Alpha Activity in Spontaneous EEG. *Pain Med.* 2013;14(12):1893-9. DOI:10.1111/pme.12216
35. Hunter AM, Kwan L, Ercoli LM, et al. Quantitative electroencephalography biomarkers of cognitive complaints after adjuvant therapy in breast cancer survivors: a pilot study. *Psychooncology.* 2014;23(6):713-5. DOI:10.1002/pon.3487
36. Moore HC, Parsons MW, Yue GH, et al. Electroencephalogram power changes as a correlate of chemotherapy-associated fatigue and cognitive dysfunction. *Support Care Cancer.* 2014;22(8):2127-31. DOI:10.1007/s00520-014-2197-0
37. Drewes AM, Gratkowski M, Sami SA, et al. Is the pain in chronic pancreatitis of neuropathic origin? Support from EEG studies during experimental pain. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):4020-7. DOI:10.3748/wjg.14.4020
38. Wang Y, Li D, Bao F, et al. Thalamic metabolic alterations with cognitive dysfunction in idiopathic trigeminal neuralgia: a multivoxel spectroscopy study. *Neuroradiology.* 2014;56(8):685-93. DOI:10.1007/s00234-014-1376-5
39. Peng W, Babiloni C, Mao Y, Hu Y. Subjective pain perception mediated by alpha rhythms. *Biol Psychol.* 2015;109:141-50. DOI:10.1016/j.biopsycho.2015.05.004
40. Dowman R, Rissacher D, Schuckers S. EEG indices of tonic pain-related activity in the somatosensory cortices. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):1201-12. DOI:10.1016/j.clinph.2008.01.019
41. Chang PF, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Chen AC. Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: pain intensity encodes EEG activity. *Brain Res Bull.* 2003;59(6):533-43. DOI:10.1016/s0361-9230(02)00950-4
42. Chang PF, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence. *Int J Psychophysiol.* 2005;55(1):73-83. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2004.06.006
43. Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol.* 2001;85(6):2602-12. DOI:10.1152/jn.2001.85.6.2602
44. Sitges C, Bornas X, Llabrés J, et al. Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients. *Int J Psychophysiol.* 2010;77(2):176-83. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2010.05.010
45. Pinheiro ES, de Queirós FC, Montoya P, et al. Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Plos ONE.* 2016;11(2):e0149085. DOI:10.1371/journal.pone.0149085
46. Wei Y, Liang Y, Lin H, et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):80. DOI:10.1186/s12974-020-01752-1
47. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С. Инициальные механизмы формирования боли. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2015;3:4-12 [Ovsiannikov VG, Boichenko AE, Alekseev VV, Alekseeva NS. Initial mechanisms of pain formation. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii.* 2015;3:4-12 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения

М.А. Курцер^{1,2}, Н.М. Егикян², Н.А. Савельева^{✉1,2}, О.В. Сеницына², М.А. Ватагина², Ю.Ю. Кутакова²

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

²Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить микробиом влагалища и эндометрия у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения – КС (как при наличии специфических жалоб на вторичное бесплодие в сочетании с нишей с застойным содержимым, так и при отсутствии таковых).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 67 пациенток репродуктивного возраста, имеющих рубец на матке после операции КС, соответствующих критериям включения. В зависимости от наличия либо отсутствия клинических жалоб на вторичное бесплодие, данных ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза по визуализации застойного содержимого в проекции ниши пациентки были разделены на две группы: 1-я (n=40) – пациентки со вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа); 2-я (n=27) – пациентки без клинических жалоб, с состоятельным рубцом на матке, без признаков ниши (контрольная группа). Всем пациенткам проводилось сравнительное исследование отделяемого влагалища и полости матки. Видовой и количественный состав микробиома анализировали с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическое исследование было выполнено с помощью программы IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США).

Результаты. Различные микробиологические сообщества были обнаружены при анализе образцов влагалища и эндометрия у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши (1-я группа) и без таковой (2-я группа). В образцах отделяемого влагалища чаще всего (более 50% случаев) как в 1-й группе, так и во 2-й обнаруживались *Lactobacillus* spp., однако их уровень был статистически значимо выше во 2-й группе (57,5 и 88,9% соответственно); $p=0,005$. При сравнении образцов эндометрия у пациенток двух групп выявлено, что в 1-й группе при наличии жидкостного содержимого в проекции ниши наиболее часто (более 50% случаев) определялись условно-патогенные микроорганизмы: *Enterobacteriaceae* – 65% ($p<0,0001$), *Streptococcus* spp. – 60% ($p<0,0001$), *Staphylococcus* spp. – 52,5% ($p<0,0001$), а также *Gardnerella* spp. – 22,5% ($p=0,0342$) и отмечался дефицит *Lactobacillus* spp. – 25%. Напротив, во 2-й группе преобладали *Lactobacillus* spp. – 66,7% ($p=0,008$). Сравнительный анализ отделяемого влагалища и образцов эндометрия проекции ниши в 1-й группе выявил преобладание (более 50% случаев) *Lactobacillus* spp. во влагалище – 57,5% ($p=0,003$); напротив, в полости матки – преобладание условно-патогенных микроорганизмов ($p<0,001$). Сравнительный анализ отделяемого влагалища и образцов эндометрия полости матки во 2-й группе выявил преобладание *Lactobacillus* spp. как во влагалище (88,9%), так и в полости матки – 66,7% ($p=0,0497$). У пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с наличием застойного содержимого в проекции ниши, по сравнению с контрольной группой было отмечено более высокое α -разнообразие как в образцах отделяемого влагалища (индекс Шеннона $2,017\pm0,093$ vs $1,060\pm0,044$; $p=0,0120$), так и в образцах эндометрия (индекс Шеннона $3,448\pm0,267$ vs $1,020\pm0,040$, $p=0,00008$; индекс Симпсона $1,109$ vs $0,003$; $p=0,00006$). При анализе β -разнообразия не наблюдалось статистически значимых отличий между группами.

Заключение. В структуре микробиома влагалища и полости матки у женщин без дефекта рубца на матке преобладают *Lactobacillus* spp. Наличие застойного содержимого в проекции ниши ассоциировано с увеличением частоты возникновения и количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов полости матки, особенно *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Также у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши выявлено более высокое биоразнообразие как в образцах отделяемого влагалища, так и в образцах эндометрия. Полученные результаты подчеркивают важность оценки микробиома эндометрия у женщин с рубцом на матке после КС, особенно столкнувшихся с проблемой вторичного бесплодия.

Ключевые слова: ниша рубца на матке после кесарева сечения, дефект рубца на матке после кесарева сечения, микробиом эндометрия, вторичное бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., Сеницына О.В., Ватагина М.А., Кутакова Ю.Ю. Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток со вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения. Гинекология. 2021;23(6):499–503. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201300

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Савельева Наталья Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: Nats4644@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-9447

Курцер Марк Аркадьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ген. дир. ГК «Мать и дитя». ORCID: 0000-0003-0175-1968

Егикян Наталья Михайловна – канд. мед. наук, рук. гинекологического отд-ния клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Сеницына Ольга Валерьевна – рук. лабораторной службы клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Ватагина Мария Александровна – врач акушер-гинеколог клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Кутакова Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, мед. дир. по организационной и научно-образовательной работе ГК «Мать и дитя»

✉ Natalia A. Savelyeva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies. E-mail: Nats4644@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9719-9447

Mark A. Kurtser – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University, “Mother and Child” Group of Companies. ORCID: 0000-0003-0175-1968

Natalya M. Egikyan – Cand. Sci. (Med.), “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Olga V. Sinityna – head of the laboratory, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Maria A. Vagina – gynecologist, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Yuliya Yu. Kutakova – Cand. Sci. (Med.), “Mother and Child” Group of Companies

Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section

Mark A. Kurtser^{1,2}, Natalya M. Egikyan², Natalia A. Savelyeva^{✉1,2}, Olga V. Sinitsyna², Maria A. Vatagina², Yuliya Yu. Kutakova²

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

²“Mother and Child” Group of Companies, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the vaginal and endometrial microbiome in patients with cesarean scar niche (both in the presence of specific complaints of secondary infertility in combination with a niche with stagnant contents, and in the absence of such).

Materials and methods. The prospective study included 67 female patients of reproductive age who had a uterine scar after caesarean section that met the inclusion criteria. Depending on the presence or absence of clinical complaints of secondary infertility, ultrasound and/or magnetic resonance imaging of the pelvic organs to visualize stagnant content in the projection of the niche, the patients were divided into two groups: group 1 (n=40) – patients with secondary infertility in combination with stagnant contents in the projection of a niche (main group), group 2 (n=27) – patients without clinical complaints, with a formed scar on the uterus, without signs of a niche (control group). All patients underwent a comparative study of the vaginal samples and the endometrial samples. The species and quantitative composition of the microbiome was analyzed using real-time polymerase chain reaction. Statistical research was carried out using the IBM SPSS Statistica v22 software (IBM Corp., USA).

Results. Various microbiological communities were found in the analysis of samples of the vagina and endometrium in patients with stagnant content in the projection of the niche (group 1, main) and without it (group 2, control). *Lactobacillus* spp. was found most often in vaginal discharge samples (more than 50% of cases) both in group 1 and in group 2, however, their level was statistically significantly higher in group 2 (57.5 and 88.9%, respectively), $p=0.005$. When comparing endometrial samples from patients of groups 1 and 2, it was revealed that in group 1, in the presence of liquid content in the projection of a niche, opportunistic microorganisms were most often detected (more than 50% of cases): *Enterobacteriaceae* (65%) $p<0.0001$, *Streptococcus* spp. (60%) $p<0.0001$, *Staphylococcus* spp. (52.5%) $p<0.0001$, and *Gardnerella* spp. (22.5%) $p=0.0342$ and there was a deficiency of *Lactobacillus* spp. (25%), on the contrary, in group 2, *Lactobacillus* spp. prevailed (66.7%) $p=0.008$. Comparative analysis of vaginal samples and endometrial samples of the niche projection in group 1 revealed the predominance (more than 50% of cases) of *Lactobacillus* spp. in the vagina (57.5%) $p=0.003$, on the contrary, in the uterine cavity there is a predominance of opportunistic microbiota, $p<0.001$. Comparative analysis of vaginal samples and endometrial samples of the uterine cavity in group 2 revealed a statistically significant predominance of *Lactobacillus* spp. both in the vagina (88.9%) and in the uterine cavity (66.7%), $p=0.0497$. In patients with secondary infertility associated with the presence of stagnant content in the projection of the niche, compared with the control group, there was a higher alpha-diversity both in the samples of vaginal discharge (Shannon's index 2.017 ± 0.093 vs 1.060 ± 0.044 ; $p=0.0120$), and in endometrial samples (Shannon's index 3.448 ± 0.267 vs 1.020 ± 0.040 , $p=0.00008$; Simpson's index 1.109 vs 0.003 ; $p=0.00006$). When analyzing beta-diversity, there were no statistically significant differences between groups.

Conclusion. In the structure of the microbiome of the vagina and uterine cavity in women without scar defect on the uterus *Lactobacillus* spp. predominate. The presence of stagnant content in the projection of a niche is associated with an increase in the frequency and quantitative content of opportunistic microbiota of the uterine cavity, especially *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Also, in patients with stagnant contents in the projection of the niche, a higher biodiversity was revealed both in the vaginal discharge samples and in the endometrial samples. These results highlight the importance of assessing the endometrial microbiome in women with cesarean section scar, especially those faced with the problem of secondary infertility.

Keywords: cesarean scar defect, niche, endometrial microbiome, secondary infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, polymerase chain reaction

For citation: Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, Sinitsyna OV, Vatagina MA, Kutakova YuYu. Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section. Gynecology. 2021;23(6):499–503. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201300

Введение

С момента рождения первого ребенка в 1978 г. с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) данные технологии стали более безопасными, успешными и доступными; пары предпочитают заводить детей в более зрелом возрасте, также увеличивается потребность в ВРТ для достижения второй и последующих беременностей [1]. Однако, согласно современным данным, женщины с кесаревым сечением (КС) в анамнезе чаще имеют неэффективные программы ВРТ при наличии успешных программ в анамнезе и более низкую частоту имплантации (32,9% vs 37,1%), клинической беременности (42,4% vs 46,8%), живорождения (30,1% vs 38,1%) по сравнению с группой пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути. Более низкие коэффициенты репродуктивных исходов в данной группе пациенток неуклонно ассоциируют с нишей рубца на матке в сочетании с застойным содержимым [2].

J. Diaó и соавт. отметили, что наличие рубца на матке без дефекта не снижает частоту живорождений после экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида по сравнению с таковой у пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути. Напротив, наличие ниши рубца на матке у женщин, особенно молодых (возраст ≤ 35 лет), значительно снижает шансы на последующую беременность [3].

Высказано предположение, что накопление жидкости и слизи в области ниши рубца может способствовать экс-

пансии микроорганизмов, снижая шансы на успешное зачатие [4].

О влиянии микробиоты полости матки на репродуктивные исходы впервые сообщили J. Franasiak и соавт. в 2016 г. [5]. Однако понимания того, что такое здоровая среда эндометрия, благоприятная для имплантации, и как ее достичь, в репродуктивной медицине до сих пор не определено.

По состоянию на ноябрь 2021 г. на сайте <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано 103 клинических исследования, которые включают поисковые запросы «бесплодие» и «микробиом», что подтверждает актуальность проблемы и научную заинтересованность коллег по всему миру.

Цель исследования – сравнить микробиом влагалища и эндометрия у пациенток с рубцом на матке после операции КС (как при наличии специфических жалоб на вторичное бесплодие в сочетании с нишей с застойным содержимым, так и при отсутствии таковых).

Материалы и методы

В исследование включены 67 пациенток, которые обратились в КГ «Лапино» с ноября 2019 по октябрь 2021 г. на этапе прегравидарной подготовки, имеющих рубец на матке после операции КС. Все пациентки отвечали требованиям включения/исключения и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ

им. Н.И. Пирогова» (выписка из протокола заседания №190 от 18.11.2019).

Критериями включения в исследование служили: возраст от 18 до 43 лет; рубец в проекции нижнего сегмента матки после операции КС; интервал от КС до включения в исследование не менее 2 лет; планирование беременности естественным путем либо с помощью программы ВРТ; отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 мес до включения в исследование.

Из исследования были исключены женщины с рубцом на матке после корпорального, истмико-корпорального разреза матки; пациентки, перенесшие метропластику на прегравидарном этапе в анамнезе; женщины с установленными противопоказаниями к применению методов ВРТ.

После сбора анамнеза и исключения иных этиологических факторов вторичного бесплодия на 5–8-й день менструального цикла пациенткам выполнены ультразвуковое исследование – УЗИ органов малого таза с помощью аппарата Voluson E8 (General Electric, США) и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза на томографе Siemens Magnetom Aera 1.5T (Германия). Описание рубца на матке включало следующие параметры: наличие/отсутствие дефекта рубца на матке (при наличии последнего – измерение длины, глубины, ширины и объема ниши), определение толщины остаточного миометрия в проекции рубца и толщины миометрия, прилежащего к рубцу, а также визуализацию наличия/отсутствия застойного содержимого в проекции ниши.

В зависимости от наличия/отсутствия клинических жалоб на вторичное бесплодие (отсутствие спонтанной беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года для пациенток моложе 35 лет и в течение 6 мес для пациенток старше 35 лет либо неэффективность 2 и более программ ВРТ с переносом эмбриона хорошего качества у женщин, имевших ранее беременности и роды, в контексте данной работы – оперативные) после исключения иных известных факторов бесплодия, застойного содержимого в проекции ниши по данным визуальной диагностики пациентки разделены на 2 группы: 1-я ($n=40$) – пациентки со вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа), 2-я ($n=27$) – пациентки с состоятельным рубцом на матке, без признаков ниши, без застойного содержимого, без специфических жалоб (контрольная группа).

Всем пациенткам проводилось сравнительное микробиологическое исследование отделяемого влагалища (VS) и эндометрия (ES). Забор материала осуществляли в I фазу менструального цикла (7–10-й день), перед проведением исследования с пациентками обсуждены стандартные рекомендации по подготовке к забору анализов.

Забор отделяемого влагалища выполнялся из области заднего свода с использованием урогенитального зонда типа F (цитощетка) в пробирку №1 с транспортной средой BD ShurePath. После соответствующей санации для исключения контаминации со средой влагалища и цервикального канала в последний под визуальным контролем вводили прозрачный проводник из поливинилхлоридного материала; через проводник атравматической аспирационной кюреткой Pipelle de Cornier (Франция) получали биоматериал из полости матки (проекция рубца на матке/области ниши) под контролем абдоминального датчика УЗИ. Образец помещали в пробирку №2 с транспортной средой BD ShurePath, осуществляли соответствующую маркировку и безотлагательно передавали в лабораторию КГ «Лапино».

Для исследования микробиома методом полимеразной цепной реакции в реальном времени применяли набор реагентов

для идентификации бактерий: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* (*parvum* + *urealyticum*), *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp. и вирусов: *Human herpesvirus* I, II, *Human herpesvirus* IV, *Human herpesvirus* VI, *Human papillomavirus* (high oncogenic risk). Исследование проводили в амплификаторе CFX Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки использовали статистический пакет IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США). При попарном сравнении показателей между образцами VS и ES использовали односторонний точный критерий Фишера для небольших выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для анализа микробиологического разнообразия были использованы индексы α -разнообразия (индексы Шеннона и Симпсона), β -разнообразия (индексы Жаккара и Серенсена–Чекановского), ранговый коэффициент конкордации Кендалла.

Результаты

Результаты микробиологического исследования были положительными в 61 (91%) случае, в 6 (9%) изучаемые микроорганизмы не были идентифицированы (Abs).

Количественное соотношение выявленных вирусов в структуре как VS, так и ES-микробиома оказалось статистически незначимым ($p>0,05$).

В образцах VS наиболее часто (более 50% случаев) как в 1-й группе, так и во 2-й обнаруживались *Lactobacillus* spp. (57,5 и 88,9% соответственно), однако их уровень был статистически значимо более высоким во 2-й группе ($p=0,005$).

В образцах ES и эндометриальной жидкости полости ниши наиболее часто (более 50% случаев) определялись *Enterobacteriaceae* – 65% ($p<0,0001$), *Streptococcus* spp. – 60% ($p<0,0001$), *Staphylococcus* spp. – 52,5% ($p<0,0001$) у пациенток 1-й группы и *Lactobacillus* spp. – 66,7% ($p=0,008$) у пациенток 2-й группы. При этом у пациенток 1-й группы достоверно чаще по сравнению со 2-й группой определялись *Gardnerella* spp. (22,5% vs 3,7%; $p=0,034$).

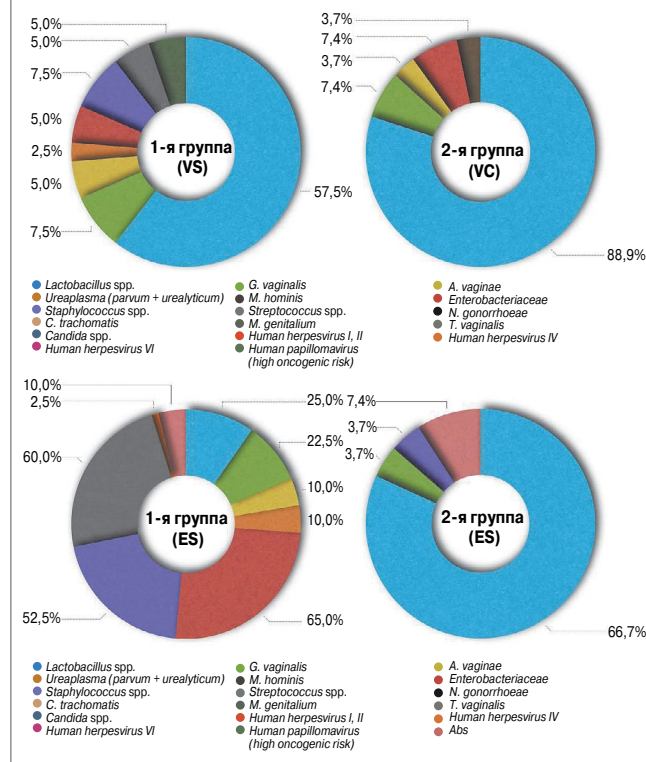
Результаты анализа количественного содержания микроорганизмов представлены графически (рис. 1).

При анализе α -разнообразия выявлены статистически значимые отличия как между 1 и 2-й группой VS ($p=0,012$ для индекса Шеннона; $p=0,0143$ для индекса Симпсона), так и 1 и 2-й группой ES ($p=0,00006$ для индекса Шеннона; $p=0,00008$ для индекса Симпсона). При попарном сравнении образцов VS и ES статистически значимые отличия выявлены только в 1-й группе ($p=0,02$); напротив, во 2-й группе не наблюдалось значительных различий ($p=0,688$).

При сравнении индексов выделена последовательность: ES 1-й группы > VS 1-й группы > VS 2-й группы > ES 2-й группы (для индекса Шеннона) и ES 1-й группы > VS 2-й группы > VS 1-й группы > ES 2-й группы (для индекса Симпсона).

Максимальные значения показателей β -разнообразия в ES 1-й группы (индекс Шеннона $3,448\pm0,267$; индекс Симпсона 1,109) могут свидетельствовать как о более высоком биоразнообразии, так и о превалировании определенных микроорганизмов (условно-патогенных). Наиболее низкие значения в ES 2-й группы (индекс Шеннона $1,020\pm0,040$; индекс Симпсона 0,003), могут свидетельствовать о более скудном видовом составе сообщества.

При анализе β -разнообразия не наблюдалось значимых отличий между группами. Отчасти это может быть следствием

Рис. 1. Результаты анализа методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.**Fig. 1. Real-time polymerase chain reaction analysis results.**

того, что для идентификации микроорганизмов был выбран метод полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом ограниченного количества изучаемых видов.

Качественный индекс сходства видового состава (индекс Жаккара) между VS 1 и 2-й группы составил 0,6875 (качественное сходство на 68,75%), между ES 1 и 2-й группы – 0,706 (качественное сходство на 70,6%).

Индекс Жаккара в 1-й группе между VS и ES составил 0,824 (качественное сходство на 82,4%), аналогичные значения получены и во 2-й группе между VS и ES.

Количественный индекс Серенсена–Чекановского между VS 1 и 2-й группы составил 0,09 (количественное сходство в 9%), между ES 1 и 2-й группы – 0,418 (количественное сходство в 41,8%).

Индекс Серенсена–Чекановского в 1-й группе между VS и ES составил 0,575 (количественное сходство в 57,5%), во 2-й группе между VS и ES – 0,741 (количественное сходство в 74,1%).

Индексы α - и β -разнообразия представлены в табл. 1.

Обсуждение

Исследования последнего десятилетия окончательно произвели сдвиг в существующей парадигме стерильности матки, однако консенсуса в отношении нормального состава микробиома эндометрия и его влияния на фертильность до настоящего времени не достигнуто.

Существует мнение, что изучение микробиома эндометрия как микробиома с низкой биомассой сопряжено с серьезными препятствиями, поскольку из-за небольшого количества исходного материала возможна контаминация экзогенной бактериальной ДНК. Важно подчеркнуть, что различия между микробиомом эндометрия и микробиомом влагалища наблюдались многими исследователями независимо от метода сбора образцов эндометрия – трансцервикального или во время операции на матке, что подтверждает существование локального микробиома эндометрия и не исключает вариант забора биоматериала через влагалище и цервикальный канал [6].

Относительно фазы менструального цикла, в которую следует производить забор биоматериала, ряд авторов полагают, что гормональные колебания, особенно уровень эстрогенов, влияют на изменение микробиома [7], другие в своих исследованиях подчеркивают, что не отмечают различия в микробном пейзаже между разными фазами цикла [8, 9]. Однако стимуляция овуляции и прогестероновая поддержка в циклах ВРТ могут влиять на биоразнообразие микробиома влагалища и эндометрия [10].

Ряд исследователей предполагают, что в структуре микробиома эндометрия и влагалища в основном преобладают *Lactobacillus* spp., другие авторы придерживаются позиции, что палочки доминируют во влагалище, но не в эндометрии, причем их концентрация снижется от нижнего маточного сегмента к верхнему [11].

I. Moreno и соавт. оценивали влияние микробиоты эндометрия на имплантацию. Выявлено, что группа пациентов со снижением количества *Lactobacillus* spp. ($\leq 90\%$) и преобладанием условно-патогенной микробиоты ($\geq 10\%$) в эндометрии по сравнению с группой с преобладанием *Lactobacillus* spp. ($\geq 90\%$) имела достоверно более низкую частоту имплантации (60,7% vs 23,1%, $p=0,02$), наступления беременности (70,6% vs 33,3%, $p=0,03$), прогрессирующей беременности (58,8% vs 13,3%, $p=0,02$) и частоту родов (58,8% vs 6,7%, $p=0,002$) [6, 9]. К аналогичным выводам приходят в своем исследовании F. Lozano и соавт., при этом авторы отмечают, что высокое α -разнообразие в эндометрии сочетается с меньшей вероятностью имплантации эмбриона [12].

Таким образом, для изучения микробиома эндометрия и его влияния на фертильность необходимы дальнейшие проспективные исследования (рандомизированные, контролируемые, с большим числом пациентов), которые должны быть стандартизированы по сбору, лабораторным методам и статистическому анализу.

Таблица 1. Индексы α - и β -разнообразия**Table 1. α - and β -diversity indices**

Индекс	VS 1-й группы	VS 2-й группы	ES 1-й группы	ES 2-й группы
Шеннон	2,017 $\pm$ 0,093	1,060 $\pm$ 0,044	3,448 $\pm$ 0,267	1,020 $\pm$ 0,40
Симпсон	0,337	0,792	1,109	0,003
Жаккар (VS 1-й группы vs VS 2-й группы, ES 1-й группы vs ES 2-й группы)	0,6875		0,706	
Жаккар (VS 1-й группы vs ES 1-й группы)	0,824	–	0,824	–
Жаккар (VS 2-й группы vs ES 2-й группы)	–	0,824	–	0,824
Серенсен–Чекановский (VS 1-й группы vs VS 2-й группы, ES 1-й группы vs ES 2-й группы)	0,09		0,418	
Серенсен–Чекановский (VS 1-й группы vs ES 1-й группы)	0,575	–	0,575	–
Серенсен–Чекановский (VS 2-й группы vs ES 2-й группы)	–	0,741	–	0,741

Заключение

В структуре микробиома влагалища и полости матки у женщин без дефекта рубца на матке преобладают *Lactobacillus* spp. Наличие застойного содержимого в проекции ниши ассоциировано с увеличением частоты и количественного содержания условно-патогенной микробиоты полости матки, особенно *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella* spp. Также у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши выявлено более высокое биоразнообразие как в образцах отделяемого влагалища, так и в образцах эндометрия. Полученные результаты подчеркивают важность оценки микробиома эндометрия у женщин с рубцом на матке после КС, особенно столкнувшихся с проблемой вторичного бесплодия.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.А. Курцер, Н.М. Егикян – концепция и дизайн исследования; Н.А. Савельева, Ю.Ю. Кутакова, М.А. Ватагина – сбор и обработка материала; О.В. Синицына, Н.А. Савельева – лабораторное исследование; Н.А. Савельева – статистическая обработка данных; Н.А. Савельева – написание текста; М.А. Курцер, Н.М. Егикян – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.A. Kurtser, N.M. Egikyan – research concept and design; N.A. Savelyeva, M.A. Vatagina, Yu.Yu. Kutakova – collection and processing of material; O.V. Sinitsyna, N.A. Savelyeva – laboratory research; N.A. Savelyeva – statistical data processing; N.A. Savelyeva – text writing; M.A. Kurtser, N.M. Egikyan – editing.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

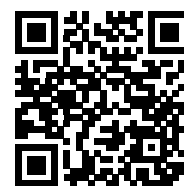
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№190, 18.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. García-Velasco JA, Budding D, Campe H, et al. The reproductive microbiome – clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):443-53. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.06.014
2. Wang L, Yao W, Tang X, et al. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: a cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):719-28. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.12.004
3. Diao J, Gao G, Zhang Y, et al. Caesarean section defects may affect pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):487. DOI:10.1186/s12884-021-03955-7
4. Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, et al. Secondary infertility associated with a uterine niche after cesarean section. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):95-101. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-95-101
5. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(1):129-36. DOI:10.1007/s10815-015-0614-z
6. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018;110(3):337-43. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
7. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12):2471-9. DOI:10.1007/s10815-019-01630-7
8. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(2):e13147. DOI:10.1111/aji.13147
9. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. DOI:10.1016/j.ajog.2016.09.075
10. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2315-26. DOI:10.1007/s10815-020-01878-4
11. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. DOI:10.1038/s41467-017-00901-0
12. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25-32. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.045

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Заболевания шейки матки после субтотальной гистерэктомии (современные аспекты диагностики и тактика ведения)

А.Х. Каранашева✉, Ю.Э. Доброхотова

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

Аннотация

Цель. Изучить состояние культи шейки матки после субтотальной гистерэктомии (СТГЭ) без придатков с иссечением и без иссечения эндоцервикса у больных с миомой матки для обоснования выбора рационального объема оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Провели обследование и лечение 140 женщин с формированием 3 групп: 1-я – 40 пациенток после лапароскопической СТГЭ с иссечением эндоцервикса; 2-я – 38 больных после лапароскопической СТГЭ без иссечения эндоцервикса; 3-я (группа сравнения) – 62 пациентки с миомой матки, не требующих оперативного лечения.

Результаты. Исследование состояния культи шейки матки проводилось через $5,1 \pm 0,3$ года после оперативного лечения. Число пациенток с патологией шейки матки после СТГЭ с иссечением эндоцервикса (в 1-й группе) было в 1,8 раза меньше в процентном соотношении, чем после СТГЭ без иссечения эндоцервикса (во 2-й), и в 3,2 раза меньше, чем у больных с миомой матки, не требующих оперативного лечения (в 3-й).

Заключение. Из 3 (3,8%) больных после оперативного лечения с диагностированным вирусом папилломы человека 16-го типа у 1 (1,3%) человека в группе СТГЭ без иссечения эндоцервикса выявлена интраэпителиальная неоплазия 2-й степени (CIN II). У пациенток с миомой матки СТГЭ может выполняться только после комплексного предоперационного обследования, включающего в себя диагностику и лечение урогенитальных инфекций, ДНК-типирование вируса папилломы человека высоких онкогенных типов, цитологическое и кольпоскопическое исследование шейки матки, прицельную биопсию шейки матки с гистологическим исследованием материала. Если производится СТГЭ, необходимо дополнить ее иссечением эндоцервикса. В дальнейшем эти женщины требуют тщательного диспансерного наблюдения для улучшения ранней диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний и снижения риска развития рака культи шейки матки.

Ключевые слова: миома матки, субтотальная гистерэктомия, заболевания культи шейки матки

Для цитирования: Каранашева А.Х., Доброхотова Ю.Э. Заболевания шейки матки после субтотальной гистерэктомии (современные аспекты диагностики и тактика ведения). Гинекология. 2021;23(6):504–508. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201131

ORIGINAL ARTICLE

Cervical diseases after subtotal hysterectomy (modern aspects of diagnosis and tactics of management)

Albina Kh. Karanasheva✉, Yulia E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the state of the cervical stump after subtotal hysterectomy (STGE) without uterine appendages with and without excision of the endocervix in patients with myoma to justify the choice of a rational volume of surgical operation.

Materials and methods. Examination and treatment of 140 women was carried out with the formation of three groups: 1st – 40 patients after laparoscopic STGE with excision of the endocervix; 2nd – 38 patients after laparoscopic STGE without excision of the endocervix; 3rd (comparison group) – 62 patients with uterine myoma that do not require surgical treatment.

Results. The study of the state of the cervical stump was carried out 5.1 ± 0.3 years after surgery. The number of patients with cervical pathology after STGE with excision of the endocervix (in group 1) was 1.8 times less in percentage terms than after STGE without excision of the endocervix (in group 2), and 3.2 times less than in patients with uterine fibroids who do not require surgical treatment (in the 3rd comparison group).

Conclusion. Out of 3 (3.8%) patients after surgical treatment with diagnosed HPV type 16.1 (1.3%) in the STGE group without endocervical excision was diagnosed with grade II intraepithelial neoplasia (CIN II). In patients with uterine myoma, STGE can be performed only after a comprehensive preoperative examination, including: diagnosis and treatment of urogenital infections, DNA typing of HPV of high oncogenic types, cytological and colposcopic examination of the cervix, targeted biopsy of the cervix with histological examination of the material. If a subtotal hysterectomy is performed, it must be supplemented with excision of the endocervix. In the future, these women require careful follow-up to improve early diagnosis and treatment of underlying and precancerous diseases and reduce the risk of developing cervical stump cancer.

Keywords: uterine myoma, subtotal hysterectomy, diseases of the cervical stump

For citation: Karanasheva AKh, Dobrokhotova YuE. Cervical diseases after subtotal hysterectomy (modern aspects of diagnosis and tactics of management). Gynecology. 2021;23(6):504–508. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201131

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Каранашева Альбина Хасанбиевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kar.albina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3410-2059

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

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

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

Введение

Субтотальная гистерэктомия (СТГЭ) является часто выполняемой операцией в гинекологии и составляет, по данным ряда авторов, 12,9% от всех гистерэктомий по поводу доброкачественных заболеваний матки [1]. Вопрос о целесообразности сохранения шейки матки остается неоднозначным [2, 3]. В основном он решается с онкологических позиций. Органосохраняющий объем операции повышает риск развития новообразований в оставшихся отделах половой системы. Нерегулярность наблюдения за женщинами после СТГЭ в послеоперационном периоде может привести к несвоевременной диагностике и лечению развившейся патологии культи шейки матки, включая миому, эндометриоз, предраковые поражения культи шейки матки и карциному культи [4–7]. Частота рака культи шейки матки после проведенной СТГЭ колеблется, по данным разных авторов, от 0,39 до 0,68% от общего числа заболеваний шейки матки [8]. Лейомиосаркома, возникающая в культе шейки матки после СТГЭ, также появляется крайне редко [9].

Органосохраняющий объем операции, по мнению одних авторов [10–12], не вызывает глубоких изменений нейроэндокринной, лимфатической, урологической систем, кровоснабжения, иннервации и состоятельности тазового дна, а также не влияет на качество жизни женщин. Другие ученые [4, 13, 14], согласно результатам исследований, не подтверждают факт снижения частоты генитального пролапса после СТГЭ, как и влияния на сексуальную функцию.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного возраста и в 47–50% случаев является показанием к плановым хирургическим вмешательствам в гинекологической практике [15, 16]. Частота фоновых заболеваний шейки матки у пациенток с миомой матки составляет 58% случаев, предраковых изменений – 2% [4, 17, 18]. Наличие сопутствующего заболевания шейки матки является одним из важнейших факторов при выборе объема хирургического лечения у больных с миомой матки. После дополнения СТГЭ коагуляцией шеечного канала для профилактики развития злокачественных изменений в культе шейки матки в скандинавских странах в 1980-х годах частота карциномы снизилась с 0,4–1,9 до 0,11% случаев [19, 20]. Однако многообразие клинических ситуаций, включая возраст пациентки и состояние репродуктивной системы, способствует тому факту, что единого мнения хирургов относительно данного объема оперативного вмешательства в настоящее время не существует.

Российское общество кушеров-гинекологов (РОАГ), как и Американское общество клинической онкологии (ASCO) в клинических рекомендациях вторичной профилактики рака шейки матки в группе пациенток после гистерэктомии рекомендуют прекращение скрининга женщинам, перенесшим тотальную гистерэктомию по доброкачественным причинам без предраковых изменений высокой степени злокачественности (к примеру, интраэпителиальная неоплазия 2 и 3-й степени или рак шейки матки), и продолжение планового скринингового обследования женщинам, перенесшим СТГЭ (с нормальной шейкой матки) [21].

В связи с актуальностью проблемы нами была сформулирована **цель исследования** – изучить состояние культи шейки матки после СТГЭ без придатков с иссечением и без иссечения эндоцервикса у больных с миомой матки для обоснования выбора рационального объема оперативного вмешательства.

Материалы и методы

В течение 2014–2020 гг. на базе гинекологического и консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» проведены обследование и лечение 140 женщин. При этом сформировали 3 группы: 1-я – 40 пациенток, которым была выполнена СТГЭ с иссечением эндоцервикса лапароскопическим доступом; 2-я – 38 больных после лапароскопической СТГЭ без иссечения эндоцервикса; 3-я (группа сравнения) – 62 пациентки с миомой матки, не требующие оперативного лечения, наблюдавшиеся в условиях консультативно-диагностического отделения больницы.

Все пациентки прошли стандартное обследование: сбор данных анамнеза, жизни и заболевания, общий и гинекологический осмотр, клиническое обследование с бактериологическим и бактериоскопическим исследованием вагинального содержимого после окрашивания мазков-препаратов по Граму.

Специальное обследование включало ДНК-типирование урогенитальных инфекций, в том числе вируса папилломы человека (ВПЧ) онкогенных типов (16 и 18-й); цитологическое исследование цервикального канала по Папаниколау; простую и расширенную кольпоскопию (оценку кольпоскопических картин производили по принятой в России классификации, предложенной Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии в 2011 г. на XII Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро); прицельную биопсию, эксцизию шейки матки; гистологическое исследование биоптатов.

Лечение радиоволновым методом проводили с использованием аппарата «Сургитрон» фирмы Ellman International с 4 режимами работы. Технические характеристики аппарата: напряжение 220 В $\pm$ 5%, выходная мощность 45 Вт $\pm$ 5%, выходная частота 3,5–4,0 МГц.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10). Количественные данные описаны через среднее стандартное среднеквадратичное отклонение, 95% доверительный интервал, минимальные и максимальные значения, медианы и квартили. Программа автоматически для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводит попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) и выявляет достоверные различия между ними. Используются следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Пациентки в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и заболеваемости. Анализ возрастного состава показал преобладание женщин позднего репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток составил 43,3 $\pm$ 5,1 года (с индивидуальными колебаниями от 39 до 50 лет). При изучении экстрагенитальных заболеваний в группах исследуемых больных установлена более высокая частота среди женщин 1 и 2-й группы – 45 (57,7%) случаев по сравнению с 3-й – 29 (46,8%). В структуре экстрагенитальных заболеваний выявлены патология органов мочевыделительной системы (17,8%), миопия различной степени выраженности (25,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (19,2%), сердечно-сосудистой системы (24,1%) и др.

При изучении менструальной функции уделяли внимание ее характеру и особенностям становления. У 132 (94,3%) пациенток менархе наступило своевременно в возрасте 13,2 $\pm$ 1,1 года, у 8 (5,7%) отмечено позднее становление менструальной функции (от 16,5 $\pm$ 1,2 года). Перед операцией у 68 (48,6%) больных выявили нарушения менструальной функции (гиперменорея, метроррагия).

Нами проанализирован паритет имевшихся в анамнезе беременностей (родов, медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей). Роды в анамнезе регистрировали среди 114 (81,4%) пациенток исследуемых групп. У женщин 1 и 2-й группы отмечена высокая частота медицинских абортов – 40 (51,3%) случаев по сравнению с таковыми в 3-й – 16 (25,8%).

В структуре гинекологической патологии в обследуемых группах преобладали хронический сальпингоофорит – 42 (30,0%) случая, кольпиты разной этиологии – 48 (34,3%). Пациенток с миомой матки в сочетании с другой доброкачественной патологией в исследование не включили для сопоставимости полученных результатов в обследуемых группах, так как СТГЭ требовала тщательного отбора больных, который предполагает исключение цервикальной патологии и глубокого эндометриоза.

Отягощенная наследственность (рак женских половых органов) выявлена у 4 (6,4%) пациенток 3-й группы. В 1 и 2-й группах таких больных не было, так как отягощенная наследственность являлась критерием исключения для данного объема хирургического лечения в дооперационном периоде.

Полученная характеристика клинического материала показала, что пациентки всех групп были идентичны по возрасту и социальному составу, становлению менструальной функции, гинекологическому анамнезу.

Нами проведено исследование состояния шейки матки через 5,1±0,3 года с индивидуальными колебаниями от 4 до 6 лет после оперативного лечения. Воспалительные изменения наружных половых органов выявлены во всех группах. При бактериоскопическом исследовании вагинального отделяемого бактериальный вагиноз обнаружен у 3 (7,5%) пациенток 1-й группы, у 4 (10,5%) – 2-й и 11 (17,7%) женщин 3-й группы. Кольпит различной этиологии определен у 9 (22,5%) больных в 1-й группе, 8 (21,1%) – во 2-й и 18 (29,0%) – в 3-й группе пациенток. Структура урогенитальных инфекций была в исследуемых группах следующей: *Ureaplasma urealiticum* – 19 (13,6%) случаев, *Gardnerella vaginalis* – 18 (12,9%), *Chlamidia trachomatis* – 4 (2,9%), *Mycoplasma genitalis* – 12 (8,6%).

Наиболее часто в результатах бактериологических посевов во всех группах выявлялись *Candida albicans* (14,0%) и *Escherichia coli* (12,6%); $p>0,05$.

При ДНК-тестировании на ВПЧ высокого онкологического риска (16 и 18-й тип) методом полимеразной цепной реакции в 1-й группе выявлена 1 (2,5%) пациентка, во 2-й – 1 (2,6%), в 3-й – 4 (6,4%). Следует отметить, что обе женщины из групп после СТГЭ в дооперационном периоде проходили это обследование и имели отрицательные результаты.

Оценка цитологического исследования мазков из цервикального канала у больных показала, что неблагоприятных цитологических заключений у женщин группы сравнения было больше, чем среди женщин после СТГЭ. Так, цитологические изменения, соответствующие атипичным клеткам HSIL, обнаружены у 1 (2,6%) пациентки во 2-й группе и 2 (3,2%) – в 3-й. Причем у женщин с HSIL в цитологических мазках определен ВПЧ онкогенного 16-го типа.

Всем обследуемым проводилась расширенная кольпоскопия. Для ее оценки использовали принятую в России кольпоскопическую терминологию (утверждена в 2011 г., пересмотрена в 2014 г.), предложенную Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии. Выявлено 11 (14,1%) случаев патологических состояний шейки матки среди женщин 1 и 2-й группы, что в 2,3 раза меньше по сравнению с таковыми в 3-й группе – 20 (32,2%); $p<0,05$. Эрозия – дефект эпителия с обнаженной подэпителиальной стромой с признаками воспалительной реакции имела место у 1 (2,5%) пациентки в 1-й группе, у 1 (2,6%) – во 2-й и 3 (4,8%) – в 3-й. Лейкоплакия шейки матки в виде тонкой, белой пленки или более плотных глыбчатых бляшек с четкими контурами диагностировали в 1-й группе у 2 (5,0%) человек, во 2-й – у 2 (5,3%) и в 3-й – у 4 (6,5%) пациенток; $p>0,05$. У 1 (2,6%) обследуемой женщины во 2-й группе и 2 (3,2%) в 3-й при кольпоскопии обнаружены изменения, характерные для аномальной кольпоскопической картины 2-й степени (плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, йод-негативные зоны, грубая мозаика и пунктация). Полип цервикального канала диагностирован у 1 (2,6%) пациентки во 2-й группе. Кольпоскопическая картина была представлена очаговой пролиферацией эндоцервикса, выростом стромы, покрытым цилиндрическим эпителием до 0,7 см в диаметре, который выпячивался за пределы наружного зева. Цервицит определен во всех группах исследования и часто в сочетании с другой патологией шейки матки, но достоверно реже в группах после СТГЭ: в 1-й группе – у 4 (10,0%) человек ($p<0,01$), во 2-й – у 5 (13,2%); $p<0,01$, в 3-й – у 16 (25,8%) пациенток. Кольпоскопическая картина характеризовалась субэпителиальной инфильтрацией лимфоцитами, наличием полнокровных сосудов. Таким образом, данные кольпоскопии среди пациенток после СТГЭ были более благоприятными, поскольку в предоперационном периоде им проводили соответствующее обследование, лечение заболеваний шейки матки (табл. 1).

Как видно из табл. 1, число пациенток, у которых выявлена патология шейки матки, в 1-й группе было в 1,8 раза меньше в процентном соотношении, чем во 2-й, и в 3,2 раза меньше, чем в 3-й. В большинстве случаев среди женщин

Таблица 1. Структура заболеваний шейки матки у обследуемых групп пациенток

Table 1. The structure of cervical diseases in the examined groups of patients

Группа	Заболевания шейки матки	Лейкоплакия шейки матки	Эрозия шейки матки	Цервицит	Полип церви- кального канала	Эндометриоз	Дисплазия шейки матки	Всего пациенток	
								с патологией шейки матки	без патологии шейки матки
1-я (n=40)	абс.	2	1	4	–	–	–	4	36
	%	5,0	2,5*	10,0**	–	–	–	10,0**	90,0
2-я (n=38)	абс.	2	1	5	1	–	1	7	31
	%	5,3	2,6*	13,2**	2,6	–	2,6	18,4*	81,6
3-я (n=62)	абс.	4	3	16	–	3	2	20	42
	%	6,5	4,8	25,8	–	4,8	3,2	32,3	67,7

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

обследуемых групп имело место сочетание различных патологических состояний шейки матки.

Больным с воспалительными процессами в шейке матки и влагалище проведена противовоспалительная терапия с учетом этиологических факторов, определенных результатами обследования.

У 13 (9,3%) женщин с аномальной кольпоскопической картиной для подтверждения диагноза произведена прицельная кольпоскопически направленная биопсия шейки матки с последующим патологоанатомическим исследованием операционного материала; у 3 (2,1%) пациенток – радиоволновая эксцизия зоны трансформации шейки матки, выскабливание слизистой цервикального канала; у 1 (0,7%) – удаление полипа цервикального канала, выскабливание слизистой цервикального канала.

Лейкоплакия шейки матки выявлена у 2 (5,0%) больных в 1-й группе, у 2 (5,3%) – во 2-й и у 4 (6,4%) – в 3-й группе ($p>0,05$). Учитывая то, что в основе патогенеза данного заболевания лежат молекулярно-генетические аномалии стволовых клеток, оно отличается рефрактерностью к лечению. Этих женщин продолжили наблюдать в условиях клинко-диагностического отделения больницы, так как гистологически во всех случаях лейкоплакия представлена паракератозом и гиперкератозом без атипии клеточного строения. Эрозия шейки матки обнаружена у 1 (2,5%) пациентки в 1-й группе ($p<0,05$), 1 (2,6%) – во 2-й ($p<0,05$) и у 3 (4,8%) – в 3-й. Гистологически эрозия шейки матки представлена участком дефекта плоского эпителия с преимущественно очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрацией в подэпителиальной зоне. После проведенной у них противовоспалительной терапии при контрольной кольпоскопии патологии не выявлено.

Из перечисленных 2 (3,2%) пациенток с эрозией и 1 (1,6%) с лейкоплакией в 3-й группе обнаружен эндометриоз шейки матки в виде единичных очагов в биоптатах при морфологическом исследовании. Клинических и кольпоскопических проявлений эндометриоза не определили.

После получения результата HSIL в цитологических мазках на фоне ВПЧ онкогенного 16-го типа и изменений, характерных для аномальной кольпоскопической картины 2-й степени, радиоволновая эксцизия зоны трансформации шейки матки (при полной ее видимости), выскабливание слизистой цервикального канала произведены 1 (2,6%) пациентке во 2-й группе и 2 (3,2%) в 3-й. При морфологическом исследовании макропрепаратов подтвержден диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-й степени (CIN II). При повторных co-test через 3 и 6 мес после оперативного лечения патологии шейки матки не выявлено.

У 1 (2,6%) пациентки во 2-й группе удалили железисто-фиброзный полип цервикального канала с последующим выскабливанием слизистой цервикального канала.

Заключение

Изучение заболеваний шейки матки после СТГЭ показало развитие патологических состояний в культе шейки матки с иссечением эндоцервикса в 10,0% случаев, что в 1,8 раза меньше по сравнению с женщинами, которым не проводилось иссечение эндоцервикса, и в 3,2 раза меньше, чем в группе сравнения. Из 3 (3,8%) пациенток после оперативного лечения с диагностированным ВПЧ 16-го типа у 1 (1,3%) в группе СТГЭ без иссечения эндоцервикса выявлена интраэпителиальная неоплазия 2-й степени.

При выборе объема оперативного лечения у больных с миомой матки СТГЭ может выполняться только после проведения комплексного предоперационного обследования,

включающего в себя диагностику и лечение урогенитальных инфекций, ДНК-типирование ВПЧ высоких онкогенных типов, цитологическое и кольпоскопическое исследование шейки матки, прицельную биопсию шейки матки с последующим гистологическим исследованием материала.

При оперативном лечении миомы матки следует выбирать наиболее подходящий хирургический объем, исходя из состояния шейки матки и пожеланий пациентки. Если производится СТГЭ, необходимо дополнить ее иссечением эндоцервикса. В дальнейшем эти женщины требуют тщательного диспансерного наблюдения для улучшения ранней диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний, снижения риска развития рака культи шейки матки.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- Walters MD, Ridgeway BM. Increasing Utilization of Minimally Invasive Hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):273-85. DOI:10.1097/GRF.0000000000000283
- Andersen LL, Ottesen B, Alling-Møller LM, et al. Subtotal versus total abdominal hysterectomy: randomized clinical trial with 14-year questionnaire follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;212(6):758e1-54. DOI:10.1016/j.ajog.2014.12.039
- Leon CC, Stutzman H, Abraham S. A case for evidence based patient education: Differences in short term and long term patient outcomes for total vs. subtotal hysterectomy using a systematic review of literature. *Cogent Psychology.* 2017;4:1-9. DOI:10.1080/23311908.2017.1304017
- Высоцкий М.М., Беженарь В.Ф., Овакимян М.А. Тотальная или субтотальная гистерэктомия: время развеивать мифы? *Эндоскопическая хирургия.* 2016;22(6):52-6 [Vysotskii MM, Bejenar VF, Ovakimyan MA. Total or subtotal hysterectomy: time to unveil myths? *Endoscopic Surgery.* 2016;22(6):52-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop201622652-56
- Vale DB, Bragança JF, Xavier-Junior JC, et al. Usefulness of vaginal cytology tests in women with previous hysterectomy for benign diseases: assessment of 53.891 tests. *Gynecologic oncology.* 2015;137(2):270-3. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.02.011
- Zhang K, Jiang JH, Hu JL, et al. Large pelvic mass arising from the cervical stump: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(1):149-56. DOI:10.12998/wjcc.v8.i1.149
- Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники,

- диагностики и лечения. *Лечебное дело*. 2011;3:4-8 [Saprykina LV, Dobrokhotova YuE, Litvinova NA. Hyperplastic processes of endometrium: problems of etiopathogenesis, clinics, diagnostics and treatment. *Lechebnoe delo*. 2011;3:4-8 (in Russian)].
8. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu. Posthysterectomy syndrome. Diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
9. Zhiqiang L, Bin S, Min F, Yufang L. Leiomyosarcoma of cervical stump following subtotal hysterectomy: a case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37:148-51.
10. Berlit S, Lis S, Jürgens S, et al. Postoperative sexual functioning in total versus subtotal laparoscopic hysterectomy: what do women expect? *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296:513-8. DOI:10.1007/s00404-017-4452-3
11. Andersen LL, Alling Møller LM, Gimbel HM. Objective comparison of subtotal vs. total abdominal hysterectomy regarding pelvic organ prolapse and urinary incontinence: a randomized controlled trial with 14-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:40-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.06.033
12. Bala R, Devi KP, Singh CM. Trend of hysterectomy: A retrospective analysis in Regional Institute of Medical Sciences (RIMS). *J Med Soc*. 2015;29:4-72.
13. Lonnée-Hoffmann R, Pinas I. Effects of Hysterectomy on Sexual Function. *Curr Sex Health Rep*. 2014;6(4):244-51. DOI:10.1007/s11930-014-0029-3
14. Berlit S, Tuschy B, Wuhler A, et al. Sexual functioning after total versus subtotal laparoscopic hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:337-44. DOI:10.1007/s00404-018-4812-7
15. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Миома матки у пациенток пременопаузального периода. *Медицинский совет*. 2019;13:123-8 [Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu. Uterine fibroids in premenopausal women. *Meditsinskiy совет*. 2019;13:123-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-13-123-128
16. Радзинский В.Е., Архипова М.П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века. *Медицинский совет*. 2014;9:30-3 [Radzinskiy VE, Arkhipova MP. Mioma matki: problemy i perspektivy nachala veka. *Meditsinskii совет*. 2014;9:30-3 (in Russian)].
17. Talukder SI, Haque MA, Huq MH, et al. Histopathological analysis of hysterectomy specimens. *Mymensingh Med J*. 2007;16(1):81-4. DOI:10.3329/mmj.v16i1.254
18. Bhatta S, Bhandari S, Osti BP. Histopathological study of Uterine Leiomyoma in Hysterectomy Specimens. *Ann Clin Chem Lab Med*. 2017;3(2):16-20.
19. Kikku P, Gronroos M, Rauramo L. Supravaginal uterine amputation with perioperative electrocoagulation of endocervical mucosa. Description of method. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1985;64(2):175-7. DOI:10.3109/00016348509154713
20. Mettler L, Ahmed-Ebbiary N, Schollmeyer T. Laparoscopic hysterectomy: challenges and limitations. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2005;14(3):145-59. DOI:10.1080/13645700510034010
21. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2016;3(5):635-57. DOI:10.1200/JGO.2016.006577

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности

А.И. Федорова^{✉1}, Е.И. Новиков^{2,3}, Е.А. Гринь², А.Е. Мягков³, А.И. Коптелова³

¹ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Определить роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности I триместра, а также обосновать необходимый объем обследования для проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Представлены результаты проспективного и ретроспективного исследования 225 женщин с неразвивающейся беременностью I триместра, поступивших в гинекологический стационар. Всем женщинам при поступлении проводились микроскопические, культуральные и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция) исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала, цитологические исследования соскобов из цервикального канала и шейки матки, исследования структуропостроения шеечной слизи и ее иммуноглобулина А, патоморфологическое исследование плодного яйца. По результатам патоморфологического исследования abortного материала в комплексе с клиническими данными обследуемые пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 95 женщин с бактериальным инфицированием плодного яйца, во 2-ю – 90 женщин с вирусным инфицированием плодного яйца. В качестве контрольной группы были взяты 40 женщин с нормально прогрессирующей беременностью, поступивших для ее искусственного прерывания.

Результаты. Воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов в группе женщин с бактериальным инфицированием плодного яйца встречаются достоверно чаще, чем в группе с вирусным инфицированием плодного яйца и контрольной группе, а также коррелируют с результатами патоморфологического исследования более чем в 86,7% случаев. В группе женщин с бактериальным инфицированием по результатам исследования структуропостроения цервикальной слизи и уровня секреторного иммуноглобулина А выявлено снижение местного иммунитета шейки матки.

Заключение. Проведенный анализ результатов исследований позволяет подтвердить концепцию восходящего инфицирования плодного яйца в этиологии неразвивающейся беременности, что заслуживает практического внимания акушеров-гинекологов и дальнейшего изучения для своевременного лечения дисбиотических и воспалительных заболеваний нижних отделов женских половых органов во время прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: хронический цервицит, неразвивающаяся беременность, кольпит, бактериальный вагиноз, цервикальная слизь, секреторный иммуноглобулин А

Для цитирования: Федорова А.И., Новиков Е.И., Гринь Е.А., Мягков А.Е., Коптелова А.И. Роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности. Гинекология. 2021;23(6):509–515. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201259

ORIGINAL ARTICLE

The role of chronic cervicitis and disorders of local immunity of the cervix in the etiology of undeveloped pregnancy

Anna I. Fedorova^{✉1}, Evgenii I. Novikov^{2,3}, Ekaterina A. Grin², Andrei E. Myagkov³, Anna I. Koptelova³

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Федорова Анна Игоревна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», врач акушер-гинеколог высшей категории, врач-сексолог высшей категории. E-mail: feanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8657-5002

Новиков Евгений Иванович – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд. гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», врач акушер-гинеколог высшей категории. ORCID: 0000-0002-5274-3936

Гринь Екатерина Андреевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-4439-6791

Мягков Андрей Евгеньевич – врач акушер-гинеколог ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». ORCID: 0000-0002-0696-0788

Коптелова Анна Игоревна – клин. ординатор ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». ORCID: 0000-0002-7386-5422

[✉]**Anna I. Fedorova** – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: feanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8657-5002

Evgenii I. Novikov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy, Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care. ORCID: 0000-0002-5274-3936

Ekaterina A. Grin – Clinical Resident, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-4439-6791

Andrei E. Myagkov – gynecologist, Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care. ORCID: 0000-0002-0696-0788

Anna I. Koptelova – Clinical Resident, Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care. ORCID: 0000-0002-7386-5422

Abstract

Aim. To determine the role of chronic cervicitis and violations of local immunity of the cervix in the etiology of miscarriage of the first trimester, as well as to justify the necessary scope of examination for timely therapeutic and preventive measures.

Materials and methods. The results of a prospective and retrospective study of 225 women with undeveloped pregnancy who were admitted to a gynecological hospital are presented. All women received microscopic, cultural, and molecular genetic (PCR), studies of vaginal and cervical canal discharge, cytological studies of scrapings from the cervical canal and cervix, studies of the structure of cervical mucus and its immunoglobulin A, and pathomorphological studies of the fetal egg. According to the results of the pathomorphological examination of the abortion material in combination with the clinical data, the examined patients were divided into 2 groups. Group 1 included 95 women with bacterial infection of the fetal egg, group 2 – 90 women with viral infection of the fetal egg. As a control group, 40 women with normal progressive pregnancy were taken, who were admitted for its artificial termination.

Results. Inflammatory diseases of the lower genital organs in the group of women with bacterial infection of the fetal egg are significantly more common than in the group of viral infection of the fetal egg and the control group, and correlate with the results of pathomorphological studies in more than 86.7% of cases. In the group of women with bacterial infection, according to the results of the study of the structure of cervical mucus and the level of secretory IgA, a decrease in local immunity of the cervix was revealed.

Conclusion. The analysis of the research results allows us to confirm the concept of ascending infection of the fetal egg in the bacterial etiology of undeveloped pregnancy, which deserves the practical attention of obstetricians and gynecologists and further study for the timely treatment of at hospital phase dysbiotic and inflammatory diseases of the lower parts of the female genital organs during pregravidar preparation.

Keywords: chronic cervicitis, undeveloped pregnancy, colpitis, bacterial vaginosis, cervical mucus, secretory immunoglobulin A

For citation: Fedorova AI, Novikov EI, Grin EA, Myagkov AE, Koptelova AI. The role of chronic cervicitis and disorders of local immunity of the cervix in the etiology of undeveloped pregnancy. *Gynecology*. 2021;23(6):509–515. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201259

Введение

Улучшение качества репродуктивного здоровья женщин в нашей стране является важной социальной и экономической задачей. Однако уровень осложнений беременностей и родов в последнее десятилетие остается довольно высоким и тенденции к его снижению не наблюдается. Ежегодно до 20% всех беременностей завершается самопроизвольным выкидышем [1, 2]: среди них 80% потерь приходится на I триместр беременности. По данным В.Е. Радзинского (2019 г.), в последние годы отмечается ежегодный рост регистрации случаев неразвивающейся беременности (НБ) I триместра на 6–7%.

Среди множества причин НБ в настоящее время важную роль отводят инфекционно-воспалительным процессам и дисбиотическим состояниям нижнего отдела гениталий, а также хроническому эндометриту [2–6]. НБ может быть следствием гематогенного попадания инфекции, восходящего инфицирования при наличии инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта, а также результатом персистенции микроорганизмов в эндометрии при хроническом эндометрите. Восходящий путь инфицирования плодного яйца реализуется путем «влагалище – шейка матки – плодное яйцо». По данным литературы, одним из маркеров инфицирования является цервицит. В качестве его частых причин рассматривают *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. [7–9]. Также цервицит часто ассоциирован с бактериальным вагинозом, кандидозным и неспецифическим аэробным вагинитом.

Развитие инфекционно-воспалительных процессов во многом зависит от многочисленных механизмов противомикробной защиты организма беременной: нормального микробиоценоза, наличия локальных иммунных механизмов на уровне влагалища и цервикального канала [10, 11]. К обострению этих процессов предрасполагает характерное для гестационного периода состояние относительной иммуносупрессии.

Сложившаяся ситуация требует поиска четких маркеров внутриматочной инфекции у беременных женщин для разработки и проведения программ целенаправленного предотвращения самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, внутриутробной гибели плодов, перинатальной заболеваемости и смертности [5, 6, 12, 13]. Существенную роль в этом играет достоверная информация о распространенности и патогенетических особенностях влагалищных и цервикальных инфекций среди беремен-

ных женщин и их связи с НБ. Она позволит разработать стандартные схемы обследования женщин во время беременности и, что особенно важно, в период прегравидарной подготовки для адекватного выбора профилактических и терапевтических мероприятий.

Цель исследования – определить роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии НБ I триместра, а также необходимый объем обследования для проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 225 женщин с НБ, поступивших в гинекологический стационар ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Пациентки были обследованы проспективно и ретроспективно.

Клиническое обследование женщин при поступлении включало сбор и анализ жалоб, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, стандартное гинекологическое исследование. Всем пациенткам проводились клинические и лабораторные исследования для выявления инфекционно-воспалительных процессов влагалища и цервикального канала:

1. Микроскопическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала; отсутствие или наличие воспалительного процесса в вагинальных выделениях оценивали по классификации Е.Ф. Кира:
 - 1) нормоценоз;
 - 2) промежуточный тип биоценоза влагалища;
 - 3) дисбиоз влагалища;
 - 4) вагинит.
2. Культуральный посев на условно-патогенную микрофлору с определением количественной обсемененности микрофлорой влагалища и цервикального канала.
3. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) материала из цервикального канала с целью выделения *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Herpes Simplex* 1 и 2-го типов, *Cytomegalovirus*.
4. Цитологическое исследование материала с экзо- и эндоцервикса (по системе Бетесда) для установления цитологических признаков воспалительных изменений цервикального канала.
5. Аминотест и определение pH влагалищных выделений.

Важной частью работы были патоморфологический и микробиологический методы исследования замершего плодного яйца (абортного материала), проводимые в Ленинградском

Таблица 1. Воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов на стационарном этапе**Table 1. Inflammatory diseases of the lower genital organs at hospital phase**

	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
Неспецифический вагинит, абс. (%)	38 (40,0±5,0)*	8 (8,9±3,0)	4 (10,0±4,8)
Кандидозный вагинит, абс. (%)	24 (25,3±4,5)*	12 (13,3±3,6)	7 (17,5±6,01)
Бактериальный вагиноз, абс. (%)	36 (37,9±5,0)*	12 (13,3±3,6)	4 (10,0±4,8)
Цервицит, абс. (%)	71 (74,7±4,5)*	8 (8,9±3,0)	5 (12,5±5,2)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–8: * $p < 0,05$.

областном детском патологоанатомическом бюро и патолого-анатомическом отделении ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Полученный после кюретажа полости матки материал помещался в пробирку для ПЦР-исследования, в пробирку для культурального посева и в контейнер для гистологического и генетического исследования. При патоморфологическом исследовании абортного материала определялись морфологические эквиваленты бактериального (БИ) и вирусного (ВИ) инфицирования плодного яйца и плацентарного ложа.

По результатам патоморфологического исследования абортного материала в комплексе с клиническими данными обследуемые пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 95 женщин с БИ плодного яйца, во 2-ю – 90 женщин с ВИ плодного яйца. У 10 пациенток по данным патоморфологического исследования было выявлено сочетание БИ и ВИ. Ввиду немногочисленности эти пациентки были выведены из статистического анализа.

В качестве контрольной группы были взяты 40 женщин с нормальной прогрессирующей беременностью, поступивших для ее искусственного прерывания. Они были обследованы по тем же принципам для выявления инфекционно-воспалительных процессов нижнего отдела половых путей.

Немаловажной частью работы было проведение оценки местного иммунитета шейки матки по результатам изучения структурного строения цервикальной слизи и уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А у женщин 1-й группы (БИ) и контрольной группы. Установлено, что при вагинитах и цервицитах циклические закономерности структурного строения цервикальной слизи нарушаются, и этот показатель рекомендуют использовать для оценки выраженности воспалительного процесса, прогноза течения заболевания и эффективности лечения цервицитов и вагинитов [14]. Забор материала осуществлялся микропипеткой при гинекологическом осмотре в зеркалах. Содержание секреторного IgA (sIgA) определялось по стандартной методике для глобулинов.

Таким образом, изучение роли восходящего инфицирования плодного яйца проводилось с использованием клинических, микробиологических, молекулярно-генетических методов, гистологического исследования абортного материала, а также исследования местного иммунитета шейки матки.

Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась с использованием программного статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены данные о воспалительных и дисбиотических заболеваниях нижнего отдела женских половых органов у больных исследуемых и контрольной групп (см. табл. 1, 2).

Таблица 2. Результаты экспресс-методов выявления бактериального вагиноза у женщин в исследуемых и контрольной группах**Table 2. Results of rapid methods for detecting bacterial vaginosis in women of study and control groups**

	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
рН влагалищного отделяемого	5,62±0,43	4,6±0,34	4,1±0,23
Положительный аминотест, абс. (%)	36 (37,9±5,0)*	12 (13,3±3,6)	4 (10,0±4,7)

Таблица 3. Сравнительный анализ результатов цитологического исследования материала из цервикального канала пациенток исследуемых групп**Table 3. Comparative analysis of results of cytological examination of scrapings from the cervical canal in women of study groups**

	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
Плоский и цилиндрический эпителий без атипии, абс. (%)	24 (25,3±4,5)	84* (93,3±2,6)	35 (87,5±5,2)
Воспалительный тип мазка, абс. (%)	71* (74,7±4,5)	6 (6,7±2,6)	5 (12,5±5,2)

Диагноз неспецифического вагинита ставился на основании результатов клинического, микроскопического и культурального исследования. Диагноз цервицита ставился на основании клинической картины и результатов цитологического и микробиологического исследования материала из цервикального канала и шейки матки. Диагноз бактериального вагиноза ставился на основании модифицированных критериев Amsel (2 критерия – повышение рН больше 4,5 и положительный аминный тест), показавших свою высокую чувствительность и специфичность.

Из табл. 1 видно, что в 1-й группе неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз и кандидозный вагинит выявлялись достоверно чаще, чем во 2-й (в 40, 25,3 и 37,9% случаев в сравнении с 8,9, 13,3 и 13,3%) и контрольной группе (10, 17,5 и 10%). Также хронический цервицит в группе БИ выявлялся достоверно чаще (74,7%), чем в группе ВИ и контрольной группе (8,9 и 12,5% соответственно). Представленные цифры демонстрируют частое сочетание хронического цервицита с кольпитом различной этиологии и дисбиотическими состояниями.

У всех пациенток, поступивших в стационар, проводился экспресс-определение рН и аминотест (см. табл. 2).

Из табл. 2 видно, что у женщин в 1-й группе уровень рН влагалищного отделяемого был повышен и в среднем составлял 5,62±0,43, во 2-й группе – 4,6±0,34 и в контрольной группе – 4,1±0,23 соответственно ($p < 0,05$). Положительный аминотест встречался в 37,9% случаев в 1-й группе и в 13,3% – во 2-й, а в контрольной – в 10,0%, что имеет достоверно значимую разницу ($p < 0,05$).

В табл. 3 представлены полученные результаты цитологического исследования с экзо- и эндоцервикса.

Из табл. 3 видно, что цитологическая картина цервицита встречается в группе с БИ плодного яйца в 74,7% случаев, а в группе с ВИ и в контрольной группе достоверно реже – в 6,7 и 12,5% соответственно ($p < 0,05$).

Количественная обсемененность микрофлорой цервикального канала 10^5 – 10^6 КОЕ/мл и выше, где $n > 5$, составила: в группе БИ – 78 (82,1%), в группе ВИ – 8 (8,9%), в контрольной

Таблица 4. Сравнительный анализ результатов культурального исследования отделяемого из цервикального канала пациенток трех групп

Table 4. Comparative analysis of results of cultural smear examination from the cervical canal in women of study groups

Возбудители, абс. (%)	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
Bcero	78* (82,1±3,9)	8 (8,9±3,0)	4 (10,0±4,7)
<i>E. coli</i>	41 (52,6±5,7)	3 (3,7±1,1)	1 (2,5±1,7)
<i>S. epidermidis</i>	13 (16,7±4,2)	2 (2,5±1,5)	2 (5,0±2,5)
<i>Enterobacterium</i> spp.	8 (10,3±3,4)	2 (2,5±1,5)	–
<i>Klebsiella</i> spp.	6 (7,7±3,0)	–	1 (2,5±1,7)
<i>Candida</i> spp.	5 (6,4±2,8)	–	–
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (2,6±1,8)	1 (1,2±1,7)	–
<i>Proteus</i> spp.	2 (2,6±1,8)	1 (1,2±1,7)	–
<i>Fusobacterium</i> spp.	1 (1,3±1,2)	–	–

Таблица 5. Сравнительный анализ результатов культурального исследования абортного материала у пациенток трех групп

Table 5. Comparative analysis of results of cultural examination of abortion material in women of study and control groups

Возбудители, абс. (%)	I группа – БИ (n=95)	II группа – ВИ (n=90)	III группа – контрольная (n=40)
Bcero	86* (90,5±3,0)	4 (4,4±2,2)	2 (5,0±3,4)
<i>E. coli</i>	39 (45,3±5,4)	2 (5,0±2,5)	1 (5,0±3,4)
<i>S. epidermidis</i>	16 (18,6±4,1)	1 (2,5±1,7)	1 (5,0±3,4)
<i>Enterobacterium</i> spp.	8 (9,3±3,1)	–	–
<i>Klebsiella</i> spp.	6 (7,0±2,7)	1 (2,5±1,7)	–
<i>Candida</i> spp.	5 (5,8±5,5)	–	–
<i>Streptococcus</i> spp.	5 (5,8±5,8)	–	–
<i>Proteus</i> spp.	4 (4,7±2,3)	–	–
<i>Fusobacterium</i> spp.	3 (3,5±2,0)	–	–

группе – 4 (10,0%). При этом высевались следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* – 52,6%, *Staphylococcus epidermidis* – 16,7%, *Enterobacterium* spp. – 10,3%, *Klebsiella* spp. – 7,7%, *Candida* spp. – 6,4%, *Streptococcus* spp. – 2,6%, *Proteus* spp. – 2,6%, *Fusobacterium* spp. – 1,3%. В табл. 4 представлены результаты культурального исследования отделяемого из цервикального канала.

Обсемененность микрофлорой абортного материала 10^4 – 10^5 КОЕ/мл и выше в группе БИ плодного яйца составила 90,5%; при этом высевались следующие микроорганизмы: *E. coli* – 45,3%, *S. epidermidis* – 18,6%, *Enterobacterium* spp. – 9,3%, *Klebsiella* spp. – 7,0%, *Candida* spp. – 5,8%, *Streptococcus* spp. – 5,8%, *Proteus* spp. – 4,7%, *Fusobacterium* spp. – 3,5% (табл. 5). В большинстве случаев данные культуральных исследований отделяемого из влагалища, цервикального канала и замершего плодного яйца в полости матки были идентичны, что позволяет предположить восходящий путь инфицирования при НБ I триместра. Достоверность такого сопоставления, к сожалению, недостаточно высока в связи с возможностью обсеменения материала плодного яйца, полученного при кюретаже, микрофлорой нижних отделов половой тропы.

В группе ВИ плодного яйца и в контрольной группе условно-патогенная и патогенная флора в достоверно значимой концентрации выявлялась достоверно реже – в 4,4 и 5,0% случаев соответственно.

Таблица 6. Сравнительный анализ результатов исследования на наличие патогенных и условно-патогенных возбудителей методом ПЦР у пациенток исследуемых групп

Table 6. Comparative analysis of results of PCR smear examination on pathogenic and conditionally pathogenic flora in women of study groups

Возбудители, абс. (%)	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
<i>C. trachomatis</i>	2 (2,1±1,5)	–	–
<i>N. gonorrhoeae</i>	–	–	–
<i>M. hominis</i>	7 (7,4±2,7)	2 (2,2±1,6)	1 (2,5±2,5)
<i>M. genitalium</i>	4 (4,2±2,1)	2 (2,2±1,6)	–
<i>Ureaplasma</i> spp.	11 (11,6±3,3)	4 (4,4±2,2)	3 (7,5±4,2)

Таблица 7. Сравнительный анализ результатов исследования на наличие вирусов методом ПЦР у пациенток исследуемых групп

Table 7. Comparative analysis of results of PCR smear examination on viruses in women of study groups

Вирусы, абс. (%)	1-я группа – БИ (n=95)	2-я группа – ВИ (n=90)	3-я группа – контрольная (n=40)
ВПГ I типа	1 (1,1±1,0)	20* (22,2±4,4)	1 (2,5±2,5)
ВПГ II типа	2 (2,1±1,5)	12* (13,3±3,6)	1 (2,5±2,5)
Цитомегаловирус	2 (2,1±1,5)	23* (25,6±4,6)	–
РНК-вирусы	1 (1,1±1,0)	18* (20,0±4,2)	1 (2,5±2,5)

Все женщины при поступлении были обследованы на наличие патогенных и условно-патогенных возбудителей методом ПЦР (табл. 6, 7). Патогенные возбудители определялись в единичных случаях только в 1-й группе (БИ): *C. trachomatis* в 2 случаях (2,1%), а *N. gonorrhoeae* не выявлена ни в одном случае. Полученные результаты не коррелируют с литературными данными о преобладающей роли данных инфекций в патогенезе НБ [7–9]. Возможно, это обусловлено недостаточной чувствительностью использованных методов определения данных возбудителей. Важность их выявления для адекватной терапии цервикальных и внутриматочных инфекций, видимо, требует использования более современных методов исследования (газовая хроматография/масс-спектрометрия).

Значительно чаще выявлялись такие возбудители, как *M. hominis* – 7 случаев, *M. genitalium* – 4 случая, *Ureaplasma* spp. – 11 случаев. В 1-й группе они встречались достоверно чаще, чем в остальных. Несмотря на то, что микоплазменная и уреоплазменная инфекции рассматриваются как условно-патогенные, имеются данные, что эти типы инфекции чаще диагностируются при более тяжелых воспалительных поражениях плаценты [15].

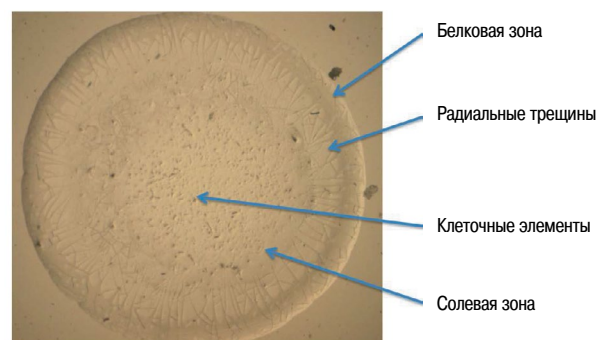
При проведении данных методов у женщин с НБ I триместра бактериальной этиологии (95 случаев абортного материала) вирусы (вирус простого герпеса – ВПГ I и 2-го типа, цитомегаловирус, РНК-вирусы) были обнаружены в значительно меньшем числе случаев.

Таким образом, результаты микробиологических и цитологических исследований показали, что воспалительные заболевания влагалища и шейки матки встречаются достоверно чаще у женщин с НБ I триместра бактериальной этиологии, чем в группе пациенток с НБ I триместра вирусной этиологии и в контрольной группе.

Наиболее объективным морфологическим маркером БИ полости матки при беременности является экссудативная

Рис. 1. Структуропостроение цервикальной слизи в I триместре при нормальной беременности.

Fig. 1. Structure of cervical mucus in I trimester of normal pregnancy.



воспалительная реакция пораженных тканей плодного яйца и эндометрия с формированием поверхностного экссудативного децидуита вплоть до гнойно-некротического, который по мере прогрессирования патологического процесса дополняется деструктивными изменениями эндометрия, тромбозом сосудов и распространенным апоптозом децидуальной ткани. Также может иметь место фибринозно-лейкоцитарный интервиллизит [16]. Степень выраженности воспалительного процесса не зависит от вида инфекционного агента, но достоверно коррелирует с массивностью и продолжительностью бактериального обсеменения.

При патоморфологическом исследовании образцов abortного материала в группе женщин с БИ поверхностный экссудативный децидуит, характерный для этого вида инфекции, выявлен у 92 (96,8%) больных, что коррелирует с результатами культурального микробиологического исследования плодного яйца более чем в 86,7% случаев.

Среди женщин с БИ базальный продуктивный децидуит выявлен у 59 (65,5%), десквамативно-некротический villuzit – у 29 (32,2%). По данным литературы, такое гистологическое заключение соответствует вирусному поражению плодного яйца [9, 16]. В нашем исследовании вирусная этиология заболевания подтверждена ПЦР и иммунофлюоресцентным методом в 81,1% случаев. ПЦР-методом исследован abortный материал 90 женщин с НБ I триместра вирусной этиологии, из них у 22,2% обнаружен ВПГ 1-го типа, у 13,3% – ВПГ 2-го типа, у 25,6% – цитомегаловирус, у 20,0% – РНК-вирусы.

Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать вывод о том, что результаты ПЦР-исследования abortного материала коррелируют с данными гистологического исследования более чем в 83,0% случаев.

Для изучения показателей местного иммунитета цервикальной слизи нами были обследованы женщины из 1-й (БИ) и контрольной группы.

Местная иммунная система шейки матки представлена лимфоидными структурами, макрофагами стромальных тканей шейки матки, а также гуморальными факторами, проникающими через сосудистую стенку из крови, IgA, IgM, IgG и секретируемым местно IgA. Взаимодействие нормальной микрофлоры влагалища и эпителия экзо- и эндоцервикса, вырабатывающего цервикальную слизь, является местной антимикробной защитой шейки матки. Цервикальная слизь богата молекулами, которые связывают лиганды бактерий и препятствуют тем самым их адгезии к клеткам эпителия. sIgA – Ig слизистых оболочек, синтезируемый плазмócитами цервикальных крипт и являющийся одним из главных гуморальных антимикробных барьеров шееч-

Рис. 2. Цервикальная слизь у пациенток группы БИ.

Fig. 2. Cervical mucus in women with bacterial infection.

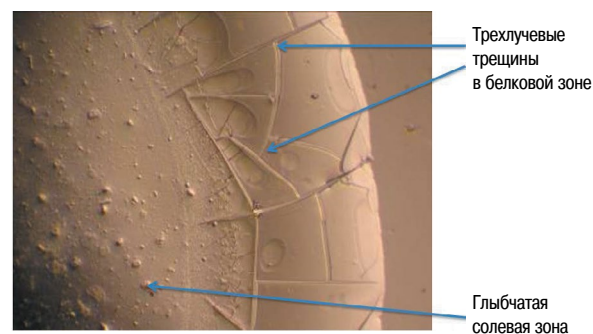
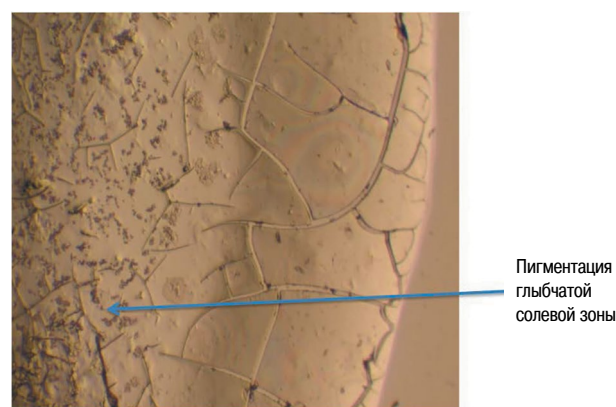


Рис. 3. Цервикальная слизь у пациенток группы БИ.

Fig. 3. Cervical mucus in women with bacterial infection.



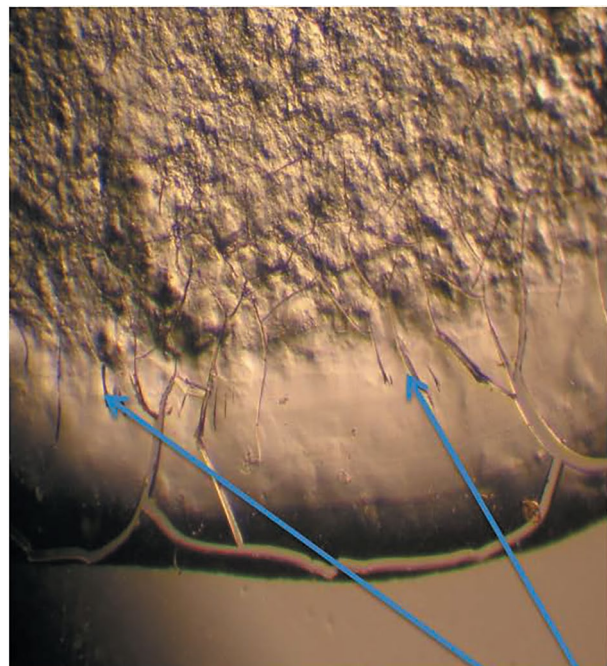
ной слизи и, соответственно, одним из маркеров местного иммунитета. Титр sIgA коррелирует со степенью защищенности слизистых оболочек, и его оценка позволяет изучить состояние местного иммунитета шейки матки [11, 13, 14].

Отражением состояния местного иммунитета шейки матки также является структуропостроение цервикальной слизи [14]. При высушивании капли цервикальной слизи можно выделить зоны – белковую краевую и центральную солевую. В норме у беременных женщин без признаков инфекции фазии цервикальной слизи содержат специфические структуры: валикообразное утолщение белковой зоны; редкие, симметричные П-образные трещины; мелкие, тонкие трехлучевые трещины, не выходящие за пределы промежуточной зоны. Солевая зона широкая, с большим количеством клеточных элементов, соотношение – 1:2. При наличии воспаления в шейке матки отмечены множественные трехлучевые трещины, указывающие на нарушение микроциркуляции; они проникают в солевую зону, которая, в свою очередь, является глыбчатой, структурной.

Структура цервикальной слизи изучена во всех случаях, а уровень sIgA оценен выборочно в 56 случаях. Было установлено, что структуропостроение цервикальной слизи у женщин контрольной группы соответствовало таковому у здоровых беременных женщин (рис. 1).

У 84 женщин группы БИ (более чем в 88% случаев) отмечены множественные трехлучевые и штриховые трещины, указывающие на нарушение микроциркуляции. Эти трещины проникают в солевую зону, имеющую, в отличие от нормального, глыбчатое строение (рис. 2–4).

С научной целью у группы больных с НБ бактериальной этиологии и больных контрольной группы (56 случая)

Рис. 4. Цервикальная слизь у пациенток с БИ.**Fig. 4. Cervical mucus in women with bacterial infection.**

У пациенток с нарушением биоценоза
выявлялись «штриховые» трещины

для оценки местного иммунитета шейки матки изучали не только структуру цервикальной слизи, но и уровень sIgA в ней. Результаты исследования представлены в табл. 8: они демонстрируют, что в основной группе женщин уровень IgA достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Заключение

Проведенный анализ результатов микробиологических, культуральных и молекулярно-генетических исследований вагинального биоценоза, соскобов из цервикального канала, структуропостроения шеечной слизи и ее IgA, патоморфологических исследований плодного яйца позволяет подтвердить концепцию восходящего инфицирования плодного яйца в этиологии НБ.

Сниженная местная иммунологическая защита шейки матки, маркерами которой в нашем исследовании служили наличие хронического цервицита, достоверное снижение показателей IgA цервикальной слизи, характерные изменения структуропостроения слизи, является дополнительным фактором, способствующим восходящему инфицированию с поражением плодного яйца.

Профилактика НБ I триместра требует своевременной диагностики инфекционных и дисбиотических процессов во влагалище и цервикальном канале с использованием микробиологического, культурального, молекулярно-генетического и цитологического методов исследования, а также изучения структуропостроения цервикальной слизи.

Концепция восходящего инфицирования заслуживает практического внимания акушеров-гинекологов и дальнейшего изучения, так как дает возможность использовать профилактические меры во время прегравидарной подготовки, провести квалифицированное лечение хронического цервицита, своевременное лечение дисбиотических и воспалительных заболеваний нижних отделов женских поло-

Таблица 8. Содержание sIgA в цервикальной слизи у беременных с НБ бактериальной этиологии и беременных контрольной группы

Table 8. Immunoglobulin A in cervical mucus in pregnant women with undeveloped pregnancy and bacterial infection and in pregnant women from control group

	Группа женщин с БИ (n=34)	Контрольная группа (n=20)
Уровень sIgA, mg/l	23,6±7,1	50,7±5,4*

вых органов и предотвратить последующие нарушения репродуктивной функции у данной категории женщин.

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

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

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

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

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

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

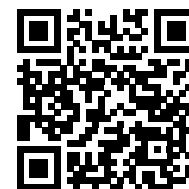
Литература/References

1. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы). *Гинекология*. 2013;15(4):65-9 [Zarotchentseva NV, Arshakyan AK, Menshikova NS. Pelvic inflammatory diseases in women (review). *Gynecology*. 2013;15(4):65-9 (in Russian)].
2. Неразвивающаяся беременность. Под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Nerazvivayushchayasya beremennost'. Ed. VE Radzinskii. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
3. Коноплева Т.Н., Лозовская Л.С., Сидельникова В.М. Персистентные вирусные инфекции и факторы, способствующие их активации, у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009;5:17-20 [Konopleva TN, Lozovskaya LS, Sidel'nikova VM. Persistentnye virusnye infektsii i faktory, sposobstvuyushchie ikh aktivatsii, u zhenshchin s privychny nevynashivaniem beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009;5:17-20 (in Russian)].
4. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed. GM Savel'eva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
5. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Сандакова Е.А. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(1):46-56 [Kurnosenko IV, Dolgushina VF, Sandakova EA. Infectious pathology of the reproductive tract in pregnant

- women. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(1):46-56 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm170105
6. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Sukhikh GT, Shurshalina AV. Khronicheskii ehndometrit. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
7. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии. *Consilium Medicum*. 2018;20(6):31-6 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Zalesskaya SA. Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(6):31-6. (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.6.31-36
8. Rukhliada NN, Vinnikova SV, Tsechoyeva LS. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage. *Global Reproduction*. 2020;3:5-8.
9. Rodrigues MM, Fernandes PA, Haddad JP, et al. Frequency of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Ureaplasma species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(3):237-41. DOI:10.3109/01443615.2010.548880
10. Тютюнник В.Л., Карапетян Т.Э., Донников А.Е., и др. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2013;8:25-9 [Tyutyunnik VL, Karapetyan TE, Donnikov AE, et al. Izmeneniya lokal'nogo i sistemnogo immuniteta pri opportunisticheskikh infektsiyakh vlagalishcha u beremennykh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;8:25-9 (in Russian)].
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Кожемятова И.В., и др. Морфологические маркеры цервикальной слизи у женщин с патологией шейки матки. *Вестник РУДН*. 2009;5:135-45 [Trubnikova LI, Voznesenskaya NV, Kozhemyatova IV, et al. Morfologicheskie markery tservikal'noi slizi u zhenshchin s patologiei sheiki matki. *Vestnik RUDN*. 2009;5:135-45 (in Russian)].
12. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG*. 2020;127(2):264-74. DOI:10.1111/1471-0528.15972
13. Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом. *Гинекология*. 2018;20(1):71-4 [Karapetyan TE, Lomova NA, Kesova MI. Diagnostic significance of markers of inflammation in the cervical canal in pregnant women with bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2018;20(1):71-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_20.1.71-74
14. Кожемятова И.В. Диагностическая значимость маркеров структуропостроения цервикальной слизи и показателей местного иммунитета при заболеваниях шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2010 [Kozhemyatova IV. Diagnosticheskaya znachimost' markerov strukturopostroyeniya tservikal'noi slizi i pokazatelei mestnogo immuniteta pri zabolevaniyakh sheiki matki. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk, 2010 (in Russian)].
15. Синюкова Т.А., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(2):97-105 [Sinjukova TA, Kovalenko LV, Kasparova AJe, Mordovina II. Microbiological and morphological parallels in ascending infection of the afterbirth. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):97-105 (in Russian)]. DOI:10.37903/vsgma.2020.2.13
16. Глуховец Б.И., Новиков Е.И., Глуховец Н.В. Неразвивающаяся беременность I триместра: пособие для врачей. СПб.: Н-Л, 2014 [Glukhovets BI, Novikov EI, Glukhovets NV. Nerazvivayushchayasya beremennost' I trimestra: posobie dlya vrachei. Saint Petersburg: N-L, 2014 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника

С.С. Аганезов¹, А.В. Кузьмина², В.Н. Эллиниди³, К.Э. Гогичашвили¹, Н.В. Аганезова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Женская консультация №18», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить экспрессию рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии в период имплантационного «окна» у женщин с нарушениями репродуктивной функции при невысокой ($16.1 < P < 30$ нмоль/л) и высокой ($P \geq 30$ нмоль/л) функциональной активности желтого тела яичника.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование. В основную группу включили пациенток с бесплодием ($n=93$) и невынашиванием беременности ($n=47$) неясного генеза, в контрольную – 16 здоровых фертильных женщин. Во всех случаях проводили аспирационную биопсию эндометрия на 6–8-й день после овуляции с одномоментным получением образца периферической крови для определения уровней эстрадиола (E_2) и прогестерона (P). Эндометриальные биопаты исследовали гистологическим и иммуногистохимическим (экспрессия ER, PR) методами.

Результаты. Женщины основной (1-й) и контрольной (2-й) групп имели овуляторный менструальный цикл. Значения уровней E_2 в крови в исследуемых группах составили $691,3 \pm 26,5$ (в 1-й) и $707,4 \pm 66,1$ пмоль/л (во 2-й группе); P – $46,1 \pm 1,8$ (1-я группа) и $39,1 \pm 4,9$ нмоль/л (2-я группа). Полноценная среднесекреторная трансформация эндометрия при гистологическом исследовании определена у всех здоровых женщин ($n=16$) и 46% ($n=64$) пациенток основной группы. У всех женщин контрольной группы и 45% ($n=63$) основной группы обнаружили сходные гормон-рецепторные характеристики эндометрия. Сравнительный анализ экспрессии ER, PR в эндометрии при различной функциональной активности желтого тела яичника проводили в 1 и 2-й группе при различных репродуктивных дисфункциях в анамнезе (значимых различий не выявлено; $p > 0,05$); подгрупповый анализ – в когортах женщин с полноценным (63 женщины 1-й группы и 16 – 2-й) и неполноценным (77 пациенток 1-й группы) гормонально-рецепторным статусом эндометрия. Значимых различий экспрессии ER, PR в эндометрии при невысокой/высокой функциональной активности желтого тела яичника при сходных морфологических характеристиках эндометрия не выявили ($p > 0,05$). Корреляционный анализ не определил существенных взаимосвязей между уровнем P в крови и показателями эндометриальной экспрессии ER, PR ($p > 0,05$).

Заключение. В исследованных когортах не установлена прогностическая значимость функциональной активности желтого тела яичника для полноценности экспрессии ER и PR. Для уточнения наличия/отсутствия эндометриальной дисфункции у женщин с неудачами репродукции в анамнезе следует проводить морфологическое исследование эндометрия фазы средней секреции.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, прогестерон, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, желтое тело яичника, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезов С.С., Кузьмина А.В., Эллиниди В.Н., Гогичашвили К.Э., Аганезова Н.В. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника. Гинекология. 2021;23(6):516–523. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201068

ORIGINAL ARTICLE

Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the corpus luteum of the ovary

Sergey S. Aganezov¹, Anastasiya V. Kuzmina², Vera N. Ellinidi³, Ksenia E. Gogichashvili¹, Natalia V. Aganezova^{✉1}

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Maternity Welfare Center №18, Saint Petersburg, Russia;

³Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) in the endometrium during the implantation "window" in women with impaired reproductive function with low ($16.1 < P < 30$ nmol/l) and high ($P \geq 30$ nmol/l) functional activity of the corpus luteum of the ovary.

Materials and methods. A prospective single-center cohort comparative study. The main group included patients with infertility ($n=93$) and miscarriage ($n=47$) of unclear reason in the anamnesis, the control group – 16 healthy fertile women. In all cases, vacuum-aspiration endometrial biopsy was performed on the 6–8 days after ovulation

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570

✉ Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922

with simultaneous collection of a peripheral blood sample to determine the levels of estradiol and progesterone. Endometrial samples were studied by histological and immunohistochemical (ER, PR expression) methods.

Results. Women of the main (1) and control (2) groups had an ovulatory menstrual cycle. The serum estradiol (E_2) level was 691.3 ± 26.5 pmol/l (1) and 707.4 ± 66.1 pmol/l (2); progesterone (P) – 46.1 ± 1.8 nmol/l (2) and 39.1 ± 4.9 nmol/l (2). Mid-secretory endometrium (results of histological examination) was determined in all healthy women ($n=16$) and in 46% ($n=64$) of the patients of the main group. All women in the control group had adequate hormone-receptor characteristics of the endometrium, in women in the main group – in 45% ($n=63$). Comparative analysis of the expression of ER, PR in the endometrium in patients with different functional activity of the corpus luteum of the ovary was carried out in the groups 1 and 2, in women with different reproductive dysfunctions in the anamnesis (without significant differences; $p>0.05$); subgroup analysis was performed in cohorts of women with normal (63 women in group 1 and 16 in group 2) and inadequate (77 patients in group 1) hormone-receptor status of the endometrium. There were no significant differences in the expression of ER, PR in the endometrium with low/high functional activity of the corpus luteum of the ovary with similar morphological characteristics of the endometrium ($p>0.05$). Correlation analysis did not reveal significant relationships between the level of P in the blood and indicators of endometrial expression ER, PR ($p>0.05$).

Conclusion. In the studied cohorts, the prognostic significance of the functional activity of the corpus luteum of the ovary for the adequate expression of estrogen and progesterone receptors has not been established. To clarify the presence/absence of endometrial dysfunction in women with a history of reproductive failures, a morphological examination of the endometrium of the middle secretion phase should be carried out.

Keywords: endometrial receptivity, progesterone, estrogen receptors, progesterone receptors, ovarian corpus luteum, infertility, miscarriage

For citation: Aganezov SS, Kuzmina AV, Ellinidi VN, Gogichashvili KE, Aganezova NV. Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the corpus luteum of the ovary. *Gynecology*. 2021;23(6):516–523. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201068

Введение

Бесплодие и невынашивание беременности (НБ) остаются актуальными медицинскими и демографическими проблемами. В России частота бесплодных браков в разных регионах находится в диапазоне 17–24% случаев [1]. По данным актуального Европейского руководства «Привычная потеря беременности» (2017 г.), каждая 5-я беременность прерывается досрочно [2]. Известно множество причин нарушения фертильности женщин. В то же время частота идиопатического бесплодия и необъяснимых потерь беременностей не имеет тенденции к снижению. Одной из наименее изученных причин репродуктивных неудач является эндометриальная дисфункция.

Эндометрий является специализированной популяцией клеток, претерпевающей циклические структурно-функциональные изменения под воздействием половых стероидных гормонов – эстрадиола (E_2) и прогестерона (P). Совокупность морфофункциональных характеристик слизистой тела матки, обеспечивающая оптимальные условия для имплантации плодного яйца и его дальнейшего развития, определяют как рецептивность эндометрия [3–5]. Известно, что эндометрий является наиболее рецептивным в среднюю стадию фазы секреции – так называемый период «окна» имплантации, который наступает на 6–8-й день после овуляции [6, 7]. В настоящее время активно изучают стероидную рецепцию в слизистой тела матки при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХ). Установлено, что экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии циклически меняется под воздействием половых стероидов, вырабатываемых яичниками. E_2 потенцирует синтез как собственных рецепторов, так и PR; P, наоборот, подавляет экспрессию ER и PR [8].

P является главенствующим регулятором процесса имплантации бластоцисты, обеспечивая сложнейшие процессы, итогом которых являются адекватная секреторная

трансформация и децидуализация эндометрия, контроль контрактильной активности матки, иммунная супрессия и толерантность эндометрия к эмбриону – семиаллотрансплантату [9–11].

Ряд исследователей отмечают, что более высокие абсолютные значения уровня P в периферической крови предопределяют большую вероятность полноценной секреторной трансформации эндометрия [12]. С. Ку и соавт. (2015 г.) представили данные о том, что активность желтого тела яичника можно считать высокой при уровне P в периферической крови 30 нмоль/л и более [9].

Большинство различных по методологии исследований эндометриальных образцов проводят у женщин, имеющих повторные неудачи имплантации плодного яйца в циклах с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У пациенток, которые отмечают репродуктивные неудачи при естественном зачатии, таких исследований многократно меньше. В практическом здравоохранении морфологическое исследование эндометрия не является обязательным на этапе прегравидарного обследования женщин с дисфункциями репродукции в анамнезе. Таким пациенткам, планирующим зачатие в естественных циклах, акушеры-гинекологи в ряде случаев назначают гестагены на прегравидарном этапе, ориентируясь на уровень P в крови. Обоснованность такой тактики остается дискуссионной.

Цель исследования – оценить экспрессию ER и PR в эндометрии в период имплантационного «окна» у женщин с нарушениями репродуктивной функции при невысокой ($16,1 < P < 30$ нмоль/л) и высокой ($P \geq 30$ нмоль/л) функциональной активности желтого тела яичника.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование. Критерии включения в основную группу: возраст от 20 до 40 лет; наличие репродуктивных дис-

Кузьмина Анастасия Владиславовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Женская консультация №18». E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6783-1923

Эллиниди Вера Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова», засл. работник здравоохранения РФ. E-mail: ellinidiv@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7091-3142

Гогичашвили Ксения Эдуардовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118

Anastasiya V. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Maternity Welfare Center №18. E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6783-1923

Vera N. Ellinidi – Cand. Sci. (Med.), Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia. E-mail: ellinidiv@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7091-3142

Ksenia E. Gogichashvili – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118

функций неясного генеза в анамнезе (бесплодие, НБ до 12 нед гестации); нормогонадотропное, нормопролактинемическое, эутиреоидное состояние; овуляторный менструальный цикл, наличие подписанного информированного согласия. Критерии включения в контрольную группу: возраст от 20 до 40 лет, отсутствие нарушений репродуктивной функции в анамнезе; наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения для всех женщин: тяжелые соматические заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек, органическая патология центральной нервной системы и т.д.); системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие, за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); злокачественные и гормонпродуцирующие опухоли в прошлом/настоящем; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); отягощенный личный и/или семейный тромботический анамнез; выявленные генетические маркеры наследственных тромбофилий, аномалии развития полового аппарата; эндометриоз; клинически значимая миома матки (размер миоматозных узлов ≥ 30 мм, субмукозные узлы); прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование [13, 14].

Исследование проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» – СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции».

В основную (1-ю) группу включили пациенток с бесплодием (n=93) и НБ ранних сроков (n=47) в анамнезе, в контрольную (2-ю) – 16 здоровых фертильных женщин.

Применяли клинко-анамнестический метод: все пациентки заполняли разработанные карты-анкеты.

Уровни гормонов в крови определяли иммуноферментным и хемилюминесцентным методом. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) определяли в крови, полученной из локтевой вены на 2–3-й день менструального цикла (дмц). Уровни общего тестостерона (Т), свободного тестостерона (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) оценивали на 3–5-й дмц, концентрацию пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (FT4) – в любой дмц. Гормональное обследование проводили при помощи тест-систем компаний: АлкорБио (Россия) – ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С, 17-ОНР, ПРЛ, ТТГ, FT4; DRG Diagnostics (Германия) – FTest; Beckman Coulter (США) – E₂, P.

Всем испытуемым проводили ультразвуковое мониторирование роста фолликула и овуляции, отслеживали динамику изменения М-эхо (исследование матки) в 2 менструальных циклах подряд и в том, когда выполняли биопсию эндометрия.

Аспирационную биопсию эндометрия проводили на 6–8-й день после овуляции. Пациенткам рекомендовали использовать барьерный метод контрацепции в течение менструального цикла, в котором осуществляли биопсию эндометрия. У всех женщин инвазивное внутриматочное вмешательство выполнили при нормоценозе уrogenитального тракта. В асептических условиях шейку матки обнажали в зеркалах Куско, фиксировали пулевыми щипцами. Биопсию эндометрия осуществляли с применением урогенитального зонда типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай).

В день проведения биопсии эндометрия получали образец периферической крови для определения уровней E₂ и P.

Гистологическое исследование и ИГХ образцов эндометрия проводили в ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никитина». В гистопроцессоре Leica ASP200 (Германия) из образцов

Таблица 1. Значения уровней гонадотропинов, ПРЛ, некоторых половых стероидных гормонов, показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови у женщин, включенных в исследование

Table 1. Levels of gonadotropins, prolactin, some sex steroid hormones, and indicators of the functioning of the thyroid gland in the peripheral blood of women included in the study

Показатели	Основная группа (n=140), M±m		Группа контроля (n=16), M±m	Референсные значения
	бесплодие (n=93)	НБ (n=47)		
ФСГ (2–3 дмц), МЕ/мл	7,1±0,3		6,2±0,5	1,8–11,3
	7,3±0,4	6,6±0,4		
ЛГ (2–3 дмц), мМЕ/мл	5,6±0,4		5,3±0,4	1,1–8,7
	5,4±0,4	6,1±0,8		
ПРЛ, мМЕ/мл	289,1±18,0		285,4±25,7	70–566
	284,3±20,9	303,5±36		
17-ОНР (3–5 дмц), нмоль/л	3,1±1,2		1,7±0,5	0,3–2,8
	2,0±0,6	1,9±0,2		
ДГЭА-С (3–5 дмц), мкмоль/л	4,7±0,4		4,6±0,4	0,8–10,1
	4,9±0,4	4,3±0,8		
FTest (3–5 дмц), пмоль/л	3,8±0,6		4,1±0,2	0,1–9,89
	3,2±0,4	5,3±1,8		
ТТГ, мМЕ/мл	1,6±0,1		1,5±0,3	0,34–3,5
	1,6±0,1	1,5±0,2		
FT4, нмоль/л	12,2±0,7		12,4±0,4	10,2–23,2
	12,7±0,7	11,3±1,5		

эндометрия формировали парафиновые блоки, с которых в дальнейшем выполняли срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивали эозином и гематоксилином для проведения гистологического исследования.

Применяли ИГХ-методику окрашивания биоматериала для оценки экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и в строме эндометрия при помощи полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации (DakoCytomation, Дания). Для окрашивания использовали моноклональные мышиные антитела к ER – clone 1D5, RTU (DakoCytomation, Дания), моноклональные антитела к PR – clonePgR 636, RTU (DakoCytomation, Дания).

Счет ER и PR в эндометрии определяли при помощи микроскопа Leica DM200 и рассчитывали H-score (Histochemical Score): H-score=1× (% клеток со слабо окрашенными ядрами) +2× (% клеток с умеренно окрашенными ядрами) +3× (% клеток с сильно окрашенными ядрами). Значения H-score находились в диапазоне от 0 до 300 [13, 14].

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 09.11.2016).

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели оценивали при помощи методов непараметрической статистики (критерии Краскела–Уолиса, Манна–Уитни). Количественные данные представлены в формате M±m. Качественные показатели оценивали при помощи двустороннего критерия Фишера, они представлены в виде процентных величин. Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при p<0,05.

Таблица 2. Содержание половых стероидных гормонов (E_2 , P) в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия у женщин, включенных в исследование (6–8-й день после овуляции)

Table 2. The amount of sex steroid hormones (estradiol, progesterone) in peripheral blood in the cycle of endometrial biopsy in women included in the study (6–8 days after ovulation)

Группы, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), $M \pm m$		Группа контроля (n=16), $M \pm m$	p	Референсные значения
	бесплодие (n=93)	НБ (n=47)			
	1	2			
E_2 , пмоль/л	691,3 $\pm$ 26,5 688,2 $\pm$ 32		707,4 $\pm$ 66,1	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,5$	180–1070
P, нмоль/л	46,1 $\pm$ 1,8 46,0 $\pm$ 2,3		39,1 $\pm$ 4,9	$p_{1-2}=0,3$ $p_{1-3}=0,1$ $p_{2-3}=0,3$	16,1–59,1
E_2/P	16,6 $\pm$ 0,8 16,7 $\pm$ 1,0		19,9 $\pm$ 1,8	$p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,4$	

Таблица 3. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин основной группы при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 3. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the main group with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), $M \pm m$		p
	P<30 нмоль/л (n=37)	P $\geq$ 30 нмоль/л (n=103)	
ER в железах	176,8 $\pm$ 13,8	165,5 $\pm$ 7,8	0,5
ER в строме	139,4 $\pm$ 14,2	152,2 $\pm$ 7,6	0,4
PR в железах	130,0 $\pm$ 20,7	163,8 $\pm$ 11,0	0,1
PR в строме	273,5 $\pm$ 4,2	266,7 $\pm$ 3,5	0,3

Результаты

Средний возраст женщин основной (1-й) группы составил 32,7 $\pm$ 0,4 года, контрольной группы – 32,5 $\pm$ 0,6 (от 20 до 40 лет). Средний возраст менархе пациенток 1-й группы – 13,1 $\pm$ 0,1 года (от 10 до 17 лет), 2-й – 12,9 $\pm$ 0,7 (от 11 до 15 лет).

Все испытуемые имели нормальные значения уровней гонадотропных гормонов, ПРЛ, исследованных андрогенов, гормонов, характеризующих работу щитовидной железы. Соответствующие показатели сравнимы у женщин основной и контрольной групп, а также у пациенток с бесплодием и НБ ($p>0,05$); табл. 1.

Все участницы исследования имели овуляторный менструальный цикл (табл. 2). Значения уровней E_2 и P в крови не отличались в группах и подгруппах.

Значение М-эхо на 12–14 дмц составило 9,3 $\pm$ 0,3 мм у женщин основной группы и 8,3 $\pm$ 0,8 мм – контрольной группы ($p>0,05$).

По данным литературы, уровень P в периферической крови (6–8-й день после овуляции), свидетельствующий о высокой функциональной активности желтого тела яичника, – ≥ 30 нмоль/л [9]. Нижней границей овуляторного уровня P в периферической крови (лютеиновая фаза менструального цикла) была 16,1 нмоль/л, что соответствует референсному интервалу тест-системы Beckman Coulter (США).

В основной и контрольной группах проанализированы показатели счета ER, PR в эндометрии в зависимости от уровня P в крови (табл. 3, 4).

Таблица 4. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин контрольной группы при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 4. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the control group with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Группа контроля (n=16), $M \pm m$		p
	P<30 нмоль/л (n=7)	P $\geq$ 30 нмоль/л (n=9)	
ER в железах	114,3 $\pm$ 6,8	113,3 $\pm$ 14,1	0,9
ER в строме	82,8 $\pm$ 11,3	78,9 $\pm$ 13,3	0,8
PR в железах	30,0 $\pm$ 0	26,7 $\pm$ 4,4	0,5
PR в строме	282,8 $\pm$ 3,6	286,7 $\pm$ 1,7	0,3

В основной группе 74% (n=103) пациенток имели высокую функциональную активность желтого тела яичника, соответственно, у 26% (n=37) уровень P в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия находился ниже 30 нмоль/л (см. табл. 3). В контрольной группе распределение женщин с невысокой/высокой функциональной активностью желтого тела было примерно одинаковым – соответственно 44 (n=7) и 56% (n=9); см. табл. 4. Не выявили различий в группах в гормон-рецепторных показателях в зависимости от уровня P в крови ($p>0,05$).

Также не обнаружили существенных различий экспрессии ER, PR в эндометрии в зависимости от варианта репродуктивных неудач (бесплодие/НБ) у пациенток основной группы ($p>0,05$), исключение – показатели экспрессии PR в строме у женщин с бесплодием и НБ в анамнезе при невысокой продукции P в желтом теле яичника ($p<0,05$), однако существенная экспрессия PR в строме сохраняется на высоком уровне у всех женщин, включая здоровых, и этот показатель не является ведущим в оценке гормон-рецепторного статуса эндометрия (табл. 5).

В результате проведения корреляционного анализа значений уровней половых стероидов в периферической крови, величины М-эхо и счета ER и PR в слизистой тела матки у обследованных женщин существенных связей не выявили ($p>0,05$); табл. 6.

По результатам гистологического исследования эндометриальных образцов, полученных у здоровых женщин, полноценную секреторную трансформацию эндометрия определили во всех случаях. В основной группе адекватные секреторные преобразования эндометрия установлены только в 46% (n=64) ситуаций, в остальных случаях у женщин с неудачами репродукции выявлена неполноценная фаза секретиции эндометрия.

Не выявили значимых различий значений уровней E_2 (пмоль/л) и P (нмоль/л) у пациенток основной группы с гистологически полноценными (1), неполноценными (2) секреторными преобразованиями слизистой тела матки и у женщин контрольной группы (3): E_2 – 649,3 $\pm$ 36,4 (1), 727,3 $\pm$ 37,7 (2), 707,4 $\pm$ 66,1 (3); P – 42,5 $\pm$ 2,9 (1), 49,1 $\pm$ 2,3 (2), 39,1 $\pm$ 4,9 (3); $p>0,05$ для всех показателей.

Эндометриальная экспрессия ER, PR у здоровых фертильных женщин имела следующие характеристики: низкую экспрессию ER, PR в железах, снижение ER в строме, высокую экспрессию PR в строме эндометрия. Описанные динамические показатели экспрессии ER, PR в эндометрии условно определили как полноценный вариант гормон-рецепторных эндометриальных характеристик [15]. Сходные с контрольной группой показатели счета ER, PR обнаружили у 45% (n=63) женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе. В 55% (n=77) случаев у пациенток основной группы

Таблица 5. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин основной группы с НБ и бесплодием в анамнезе при различной функциональной активности желтого тела яичника**Table 5. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the main group with miscarriage and infertility in the anamnesis with different functional activity of the ovarian corpus luteum**

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), M±m				p
	P<30 нмоль/л (n=37)		P≥30 нмоль/л (n=103)		
	бесплодие (n=26)	НБ (n=11)	бесплодие (n=67)	НБ (n=36)	
	1	2	3	4	
P, нмоль/л	23,3±0,7	23,6±1,1	55,8±2,4	52,2±2,4	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=1\times10^{-8}$ $p_{1-4}=1\times10^{-7}$ $p_{2-3}=1\times10^{-6}$ $p_{2-4}=1\times10^{-7}$ $p_{3-4}=0,3$
ER в железах	175,0±17,3	180,9±22,8	163,8±10,3	168,8±11,7	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{1-4}=0,8$ $p_{2-3}=0,5$ $p_{2-4}=0,6$ $p_{3-4}=0,8$
ER в строме	134,2±18,3	151,8±21,2	152,2±9,8	152,3±11,7	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=0,4$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{2-4}=1,0$ $p_{3-4}=1,0$
PR в железах	138,8±25,9	109,1±33,4	157,9±13,6	175,1±19,1	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{1-4}=0,2$ $p_{2-3}=0,2$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,5$
PR в строме	279,6±3,8	259,1±9,8	268,4±4,7	263,4±5,2	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{1-4}=0,05$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=0,7$ $p_{3-4}=0,5$

установили отличные от нормы варианты гормон-рецепторных показателей в эндометрии, характеризующихся изолированным или сочетанным повышением экспрессии стероидных рецепторов в железах и/или строме слизистой тела матки.

Авторы данного исследования проанализировали результаты в когортах женщин с нормальными и отличными от таковых показателями счета ER, PR в эндометрии. Несмотря на относительную однородность таких когорт, ученые проверяли наличие различий или тенденций в показателях экспрессии изучаемых стероидных рецепторов, чтобы получить еще более детальные сведения о значении уровней половых стероидов в крови для гормон-рецепторных характеристик эндометрия.

В 1 и 2-й группах оценили значения уровней E_2 и P в периферической крови, величины М-эхо в соотношении с вариантами гормон-рецепторных эндометриальных характеристик. Значения уровней половых стероидов в крови, величина М-эхо, счет PR в строме эндометрия не отличались у женщин исследуемых подгрупп ($p>0,05$); табл. 7. Экспрессия ER, PR в железах, ER в строме эндометрия у пациенток основной группы с нарушенным эндометриальным «ответом» существенно отличалась от таковой у женщин (1-я группа) с нормальными гормон-рецепторными эндометриальными показателями и участниц 2-й группы ($p<0,01$). Показатели счета рецепторов половых стероидов не имели различий у пациенток с репродуктивными дисфункциями в прошлом,

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа значений уровней E_2 , P в периферической крови, величины М-эхо и экспрессии ER, PR в эндометрии (для всех показателей $p>0,05$)**Table 6. Results of correlation analysis of the values of E_2 , P levels in peripheral blood, the indicators of M-echo and the expression of ER, PR in the endometrium (for all indicators – $p>0,05$)**

Показатели	Уровни E_2 , P, М-эхо	E_2	P	М-эхо
	r^2			
ER в железах		0,01	-0,003	-0,03
ER в строме		-0,03	0,06	0,09
PR в железах		-0,08	0,19	-0,12
PR в строме		-0,02	0,003	0,06

имеющих полноценный гормон-рецепторный эндометриальный «ответ», и у здоровых женщин, что позволило объединить их в одну когорту для дальнейшего анализа ($p>0,05$); см. табл. 7.

Сравнительный анализ проводили в когортах женщин с нормальным гормон-рецепторным эндометриальным «ответом» – здоровые женщины (n=16), пациентки 1-й (n=63) группы (табл. 8) и (n=77) с неполноценными гормон-рецепторными характеристиками эндометрия (1-я группа); табл. 9. Не выявили значимых отличий эндометриальной экспрессии ER и PR, а также значений М-эхо в когортах женщин с адекватным и неполноценным гормон-рецепторным статусом

Таблица 7. Показатели концентрации E_2 , P в периферической крови, М-эхо и ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с характером гормон-рецепторного статуса эндометрия**Table 7. Indicators of the concentration of E_2 , P in peripheral blood, M-echo and the IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study, in relation to the variant of the hormone-receptor status of the endometrium**

Показатели	Основная группа (n=140), M±m		Группа контроля, M±m	p
	нормальный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=63)	нарушенный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=77)	нормальный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=16)	
	1	2	3	
E_2 (6–8-й день после овуляции), пмоль/л	722,1±40,0	665±35,2	707,4±66,1	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,9$
P (6–8-й день после овуляции), нмоль/л	44,7±2,9	47,3±2,2	39,1±4,9	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,1$
E_2/P (6–8-й день после овуляции)	17,9±1,0	15,5±1,2	19,9±1,8	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,07$
М-эхо (12–14 дмц), мм	8,8±0,3	10±1,5	8,3±0,8	$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,8$
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	108,6±5,9	217,5±7,7	113,8±8,3	$p_{1-2}=1\times10^{-6}$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{2-3}=1\times10^{-6}$
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	120,5±8,5	172,1±9,3	80,6±8,7	$p_{1-2}=1\times10^{-5}$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=9\times10^{-5}$
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	46,5±6,4	243,5±8,0	30,8±3,8	$p_{1-2}=1\times10^{-6}$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=1\times10^{-6}$
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	263,6±5,1	272,5±3,0	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,3$

эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника. Нежелательных явлений не возникло.

Обсуждение

В ряде литературных источников описано, что более высокие уровни P в периферической крови определяют большую вероятность полноценных секреторных преобразований эндометрия [12]. В то же время другие ученые предполагают, что первостепенное значение для обеспечения рецептивных свойств эндометрия имеет функциональное взаимодействие P с собственными клеточными рецепторами, а не абсолютное значение уровня P в крови [8].

Эндометриальная ткань претерпевает циклические изменения под воздействием стероидных гормонов яичника [4, 16]. В фолликулярную фазу менструального цикла женщины преобладает продукция эстрогенов в яичниках. Эстрогены обуславливают пролиферацию эндометриальной ткани. На ультраструктурном уровне эстрогены потенцируют синтез и экспрессию ER и PR [8]. Известно, что P абсолютно необходим для успешной имплантации blastocysts. P называют «гормоном беременности» в связи с его способностью поддерживать имплантацию и развитие беременности на ранних стадиях [10, 11, 17]. Биологические эффекты P на молекулярном уровне заключаются в подавлении экспрессии как ER, так и PR [8, 15].

Некоторые исследователи считают, что полноценная секреторная трансформация эндометрия реализуется чаще при высоких абсолютных значениях уровня P в крови [12], а у пациенток с повторными неудачами имплантации плодного яйца при ВРТ ряд авторов отмечает более низкие уровни P в крови по сравнению с таковыми у начинающих лечение бесплодия женщин [18]. Появление ИГХ-исследования экспрессии рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки в клинической практике позволило

Таблица 8. Показатели М-эхо и ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, с полноценным гормон-рецепторным «ответом» эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника**Table 8. M-echo indicators and IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study with a full-fledged hormone-receptor "response" of the endometrium with different functional activity of the ovarian corpus luteum**

Показатели	Основная и контрольная группа, нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (n=79)		p
	$P \geq 30,0$ нмоль/л (n=50)	$16,1 \leq P < 30,0$ нмоль/л (n=29)	
М-эхо (12–14 дмц), мм	8,8±0,4	8,8±0,6	0,3
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	110,4±6,9	108,3±6,6	0,4
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	113,8±8,3	110±13,8	0,8
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	51,8±7,5	38,3±7,3	0,9
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	263,6±6,2	275,5±3,7	0,1

получить новые данные и представления об эффектах P на эндометрий. Предположено, что для обеспечения эндометриальной рецептивности важно не абсолютное значение уровня P в крови, а адекватное функциональное взаимодействие P с собственными ядерными рецепторами, которое приводит к запуску множества внутриклеточных реакций, а эндометрий претерпевает секреторную трансформацию и децидуализацию [8, 11, 15]. В исследовании R. Usadi и соавт. (2008 г.) [19] участницы получали P в дозировке 10 или 40 мг. Характеристики гистологического и ИГХ (интегрины) исследования эндометрия в группах не отличались. Ученые

Таблица 9. Показатели М-эхо и ИГХ-счет ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, с нарушенным гормон-рецепторным «ответом» эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 9. M-echo indicators and IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study with a disturbed hormone-receptor "response" of the endometrium with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Показатели	Основная группа, нарушенный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (n=77)		p
	P ≥ 30,0 нмоль/л (n=59)	16,1 ≤ P < 30,0 нмоль/л (n=18)	
М-эхо (12–14 дмц), мм	10,3 ± 1,9	8,7 ± 0,6	0,8
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	208,3 ± 9,1	247,8 ± 13,0	0,8
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	172,7 ± 10,3	170 ± 21,1	0,04
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	244,6 ± 8,0	240 ± 22,4	0,3
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	273,1 ± 3,2	270,5 ± 7,8	0,3

предположили, что структурные характеристики слизистой тела матки не зависят от уровня циркулирующего в крови Р. Эндометрий, в свою очередь, претерпевает полноценные секреторные преобразования и при минимальных овуляторных значениях Р в крови. В то же время S. Young (2013 г.) предполагает, что у некоторых женщин эндометриальные прогестероновые рецепторы могут быть резистентны к воздействию Р; автор выдвигает гипотезу, что у таких женщин в крови возможны более высокие абсолютные значения уровня Р [17]. Y. Liang и соавт. (2018 г.) в экспериментальной модели отметили, что высокие дозы препаратов Р пагубно влияют на секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия, нарушая процесс имплантации плодного яйца [20].

Авторы данного исследования провели сравнительный и корреляционный анализ показателей счета половых стероидных рецепторов в эндометрии при различной функциональной активности желтого тела яичника у женщин с бесплодием/НБ неясного генеза в анамнезе и у здоровых женщин без неудач репродукции, оценили данные показатели при различных вариантах репродуктивных дисфункций в анамнезе, провели более детальный анализ в подгруппах при сходных (полноценных/неполноценных) гормон-рецепторных эндометриальных характеристиках. При уровне Р в крови 30 нмоль/л и более функциональную активность желтого тела яичника считали высокой, при уровне Р в крови от 16,1 нмоль/л (минимальное референсное значение тест-системы Beckman Coulter, США) до 30 нмоль/л – невысокой [9]. В исследуемых группах и корортах счет ER и PR не отличался у женщин с невысокой и высокой функциональной активностью желтого тела яичника. У здоровых женщин при сходных показателях эндометриальной экспрессии ER, PR распределение по признаку невысокой и относительно высокой продукции Р желтым телом яичника примерно в одинаковой пропорции. При отличных от здоровых женщин показателях гормон-рецепторных характеристик эндометрия участниц с достаточно высоким уровнем Р в крови было в 3 раза больше, чем женщин с уровнем Р < 30 нмоль/л. Полученные авторами данные согласуются с мнением других исследователей о важнейшем значении гормон-рецепторных характеристик эндометрия, отражающих внутриклеточные эндометриальные взаимодействия молекул [4, 8, 16], а не абсолютных показателей концентрации Р в крови. Также полученные авторами результаты согласуются с мнением M. Saxtorph и соавт. (2020 г.) [21] о том, что уров-

ни среднелютеинового Р не коррелировали с различными маркерами «созревания» и рецептивности (гистологическими, иммунологическими, генетическими) эндометрия, и с данными G. Barrenetxea и соавт. (2021 г.) [22], которые отметили, что определение уровней Р в крови у пациенток не являлось полезным для прогнозирования рецептивного эндометрия. Необходимо подчеркнуть, что приведенные данные последних исследований получили у женщин, входивших в программы ВРТ (с повторными неудачами имплантации плодного яйца и начинающих высокотехнологическое лечение). Исследования рецептивности эндометрия (в том числе определение экспрессии ER, PR в эндометрии в соотношении с гормональными показателями) у пациенток, планирующих естественное зачатие, в доступной литературе единичны.

В целом не установлена прогностическая значимость функциональной активности желтого тела яичника для полноценности экспрессии эндометриальных ER и PR.

Заключение

Овуляторное значение Р в периферической крови, высокая функциональная активность желтого тела яичника (Р ≥ 30 нмоль/л) не являются маркерами адекватной эндометриальной рецептивности. У женщин с репродуктивными дисфункциями неуточненного генеза для выявления/исключения эндометриальной дисфункции следует проводить морфологическое исследование эндометриальной ткани. В настоящее время интересно и актуально клиническое применение протеомных подходов к исследованию потенциальных биомаркеров рецептивности эндометрия [16].

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). МЗ РФ, 2019 [Zhenskoe besplodie (sovmennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lechenia). MZ RF, 2019 (in Russian)].
2. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Version 2. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group, 2017; p. 153.

3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. Молекулярная морфология и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.: Шико, 2015; с. 239-52 [Paltsev MA, Kvetnoi IM, Poliakova VO, et al. Molekuliarnye aspekty endometrial'noi disfunktsii. Molekuliarnaia morfologiya i prikladnye aspekty neuroimmunoendokrinologii. Moscow: Shiko, 2015; p. 239-52 (in Russian)].
4. Dvořák M, Vodička J, Dostál J, et al. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynekol.* 2018;83(4):291-8.
5. Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202-23. DOI:10.1093/humupd/dmy044
6. Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, et al. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet.* 2018;14(11):e1007787. DOI:10.1371/journal.pgen.1007787
7. Su RW, Fazleabas AT. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015;216:189-213. DOI:10.1007/978-3-319-15856-3_10
8. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;2:63-74 [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013;2:63-74 (in Russian)].
9. Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):647-51. DOI:10.3109/09513590.2015.1031103
10. Pan-Castillo B, Gazze SA, Thomas S, et al. Morphophysical dynamics of human endometrial cells during decidualization. *Nanomedicine.* 2018;14(7):2235-45. DOI:10.1016/j.nano.2018.07.004
11. DeMayo FJ, Lydon JP. 90 years of progesterone: new insights into progesterone receptor signals in the endometrium required for embryo implantation. *J Mol Endocrinol.* 2020;65(1):T1-T14. DOI:10.1530/JME-19-0212
12. Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko EN, et al. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(Suppl. 1):1-4. DOI:10.1080/09513590.2017.1399695
13. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2018 [Ponomarenko KIu. Kharakteristika gormon-retseptornogo apparata endometriia u zhenshchin s narusheniami reproduktivnoi funktsii. Avtoref. dis...kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2018 (in Russian)].
14. Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2020 [Kuzmina AV. Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniami reproduktivnoi funktsii. Dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2020 (in Russian)].
15. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю., и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018;20(2):63-7 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KYu, et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2018;20(2):63-7 (in Russian)].
16. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril.* 2019;111(4):609-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.029
17. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):497-505. DOI:10.1016/j.rbmo.2013.06.010
18. Saxtorph MH, Hallager T, Persson G, et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod biomed online.* 2020;41(6):998-1006. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.08.015
19. Usadi RS, Groll JM, Lessey BA, et al. Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4058-64. DOI:10.1210/jc.2008-0460
20. Liang YX, Liu L, Jin ZY, et al. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci Rep.* 2018;8(1):712. DOI:10.1038/s41598-017-18643-w
21. Saxtorph MH, Persson G, Hallager T, et al. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(6):e13323. DOI:10.1111/aji.13323
22. Barrenetxea G, Romero I, Celis R, et al. Correlation between plasmatic progesterone, endometrial receptivity genetic assay and implantation rates in frozen-thawed transferred euploid embryos. A multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:192-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.047

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



Профилактика резус-сенсibilизации беременных женщин. Опыт применения препарата антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н

Н.Р. Нуриев^{✉1}, Р.И. Габидуллина², Д.И. Галаутдинова¹

¹ООО «Казанский медицинский диагностический центр «Клиника Нуриевых», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Ретроспективная оценка эффективности и безопасности антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н при использовании для профилактики isoиммунизации у резус-отрицательных женщин при беременности.

Материалы и методы. Проводился анализ медицинских карт 196 резус-отрицательных пациенток, получивших антирезусный иммуноглобулин Резогам® Н в период 2019–2021 гг. Показаниями для применения препарата послужили аспирация ворсин хориона, амниоцентез и плановая дородовая профилактика при отрицательном уровне антирезусных антител и в случае резус-положительной принадлежности крови мужа.

Результаты. Всего было введено 227 доз антирезусного иммуноглобулина Резогам® Н, в том числе дважды – тем женщинам, которые перенесли инвазивные процедуры (аспирация ворсин хориона, амниоцентез). Нежелательных явлений, включая анафилаксию или аллергические реакции, связанных с исследуемым препаратом, не было. Родились 172 ребенка с положительным резус-фактором. Гемолитической болезни новорожденных не было зарегистрировано. У их матерей после родов антирезусных антител не обнаружено.

Заключение. В проведенном исследовании подтверждены эффективность и безопасность применения антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н для профилактики резус-изоиммунизации.

Ключевые слова: резус-отрицательные беременные, профилактика резус-сенсibilизации, антирезус-Rh(D)-иммуноглобулин

Для цитирования: Нуриев Н.Р., Габидуллина Р.И., Галаутдинова Д.И. Профилактика резус-сенсibilизации беременных женщин. Опыт применения препарата антирезус-Rh(D)-иммуноглобулина Резогам® Н. Гинекология. 2021;23(6):524–528. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201271

ORIGINAL ARTICLE

Prophylaxis of rhesus-sensitization of pregnant women. Experience of anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N using

Nail R. Nuriev^{✉1}, Rushania I. Gabidullina², Diana I. Galautdinova¹

¹Kazan Medical Diagnostic Center “Nurievs Clinic”, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. Retrospective assessment of the efficiency and safety of the anti-rhesus Rh (D) immunoglobulin Rhesogam® N in preventing isoimmunization in Rh-negative women during pregnancy.

Materials and methods. An analysis of medical records of 196 Rh-negative patients who received anti-Rh immunoglobulin Rhesogam® N in the period 2019–2021 was performed. The indications for the drug were the aspiration of chorionic villi, amniocentesis and prenatal prophylaxis in women with negative level of anti-Rh antibodies and in the case of Rh-positive husbands.

Results. In total, 227 doses of the anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N were administered, including those women who underwent invasive procedures (aspiration of chorionic villi, amniocentesis). There were no adverse events, including anaphylaxis or drug-related events. 172 rhesus-positive babies were born. No cases of hemolytic disease of the newborns were reported. Anti-Rh antibodies were not found in their mothers after childbirth.

Conclusion. The study confirmed the efficacy and safety of the antiresus Rh (D) immunoglobulin Rhesogam® N for the prevention of Rh isoimmunization.

Keywords: Rh-negative pregnant women, prevention of Rh-sensitization, anti-rhesus Rh (D) immunoglobulin

For citation: Nuriev NR, Gabidullina RI, Galautdinova DI. Prophylaxis of rhesus-sensitization of pregnant women. Experience of anti-rhesus immunoglobulin Rhesogam® N using. Gynecology. 2021;23(6):524–528. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201271

Введение

Пассивная иммунизация резус-отрицательных беременных женщин антирезусным иммуноглобулином (Ig) для предотвращения сенсibilизации к антигену резус RhD

началась в 1960-е годы и с тех пор остается золотым стандартом в профилактике резус-изоиммунизации и, следовательно, заболеваемости гемолитической болезнью плода и новорожденного (ГБПН) [1–3]. До появления антирезус-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Нуриев Наиль Рафаилович – врач-репродуктолог, глав. врач ООО «КМДЦ «Клиника Нуриевых». E-mail: nnplus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7971-6831

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Галаутдинова Диана Ильдусовна – врач акушер-гинеколог ООО «КМДЦ «Клиника Нуриевых». E-mail: diana_gi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6204-9550

[✉]Nail R. Nuriev – reproductive physician, Chief doctor, Kazan Medical Diagnostic Center “Nurievs Clinic”. E-mail: nnplus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7971-6831

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Diana I. Galautdinova – obstetrician-gynecologist, Kazan Medical Diagnostic Center “Nurievs Clinic”. E-mail: diana_gi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6204-9550

ного Ig частота резус-иммунизации женщин достигала 16–19%, а ГБПН являлась значимой причиной заболеваемости и смертности [4]. После введения послеродовой иммунопрофилактики уровень изоиммунизации снизился до 0,9–1,8%. Дальнейшее уменьшение частоты до 0,17–0,28% достигнуто введением антенатальной профилактики в III триместре беременности [1, 2, 5]. Соответственно, со снижением частоты резус-иммунизации снизилась частота ГБПН с 46 до 1,6 случаев на 100 тыс. родов [6]. Всемирная организация здравоохранения в 1971 г. рекомендовала профилактическое введение антирезус-Rh(D)-Ig резус-отрицательным беременным, что стало частью стандартных руководств во всем мире [7].

Препарат Резога[®] Н более 30 лет доступен в Европе и США для профилактики резус-иммунизации [8]. Исследования продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность как при внутримышечном, так и при внутривенном введении [9, 10]. С 2014 г. Резога[®] Н зарегистрирован в нашей стране.

Цель исследования – ретроспективная оценка эффективности и безопасности антирезус-Rh(D)-Ig Резога[®] Н при использовании для профилактики иммунизации у резус-отрицательных женщин при беременности.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное неинтервенционное неконтролируемое исследование. Проведен анализ медицинских карт 196 женщин с Rh(D)-отрицательной кровью, получивших антирезусный Ig Резога[®] Н в период 2019–2021 гг. в КМДЦ «Клиника Нуриевых» в Казани. Введение Ig проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями «Резус-иммунизация. Гемолитическая болезнь плода» [11] и инструкцией к препарату после аспирации ворсин хориона, амниоцентеза и при плановой дородовой профилактике в случае резус-положительной принадлежности крови мужа.

Во всех случаях перед введением препарата был получен отрицательный результат на наличие антирезусных антител в крови пациенток. Исследуемый препарат при плановой дородовой профилактике вводили внутримышечно на сроке гестации 28–30 нед, одной пациентке – на сроке 32 нед. После проведения процедур инвазивной диагностики (аспирация ворсин хориона, амниоцентез) Резога[®] Н вводился внутримышечно в течение 72 ч. В исследование включены пациентки, получавшие по крайней мере одну дозу 300 мкг (1500 ME) препарата Резога[®] Н. При анализе развития гемолитической болезни новорожденных учитывались данные только тех женщин, которые антенатально получили антирезусный Ig Резога[®] Н и родили резус-положительных детей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 версии для Windows, для проверки гипотезы о законе распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD).

Результаты

Анализ медицинских карт 196 женщин, получивших Резога[®] Н, показал, что средний возраст пациенток составил 32,3 (4,77) года, индекс массы тела – 22,2 (4,3) кг/м². В анамнезе у пациенток не было переливаний крови, абдоминальных травм при беременности, массивных акушерских кровотечений, наложения шва на шейку матки. С первой

Таблица 1. Особенности анамнеза пациенток

Table 1. Features of patient medical histories

Показатель	n (%)
Возраст, лет, M (SD)	32,3 (4,77)
Индекс массы тела, кг/м ² , M (SD)	22,2 (4,3)
<i>Супружеский статус, n (%)</i>	
Состоит в браке	196 (100)
Резус-положительная принадлежность мужа	196 (100)
<i>Репродуктивная функция, n (%)</i>	
Внематочная беременность	2 (1)
Неразвивающаяся беременность	25 (12,8)
Самопроизвольный выкидыш	8 (4,1)
Медицинский аборт	2 (1)
Роды	65 (33,2)

Таблица 2. Показания и сроки введения антирезусного Ig

Table 2. Indications and the time when anti-D immunoglobulin should be administrated

Показание	Число пациенток	Срок беременности, нед
Аспирация ворсин хориона	4	11–13
Амниоцентез	27	16–21
Плановая дородовая профилактика	196	28–32

беременностью наблюдались 96 (49%) женщин. У 100 (51%) женщин беременность наступила повторно, из них у 33 предыдущая беременность прервалась до 22-й недели (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш), роды в анамнезе имели 65 пациенток. Первую беременность завершили медицинским аборт 2 пациентки, что составило 1% от всех резус-отрицательных женщин, включенных в анализ. Внематочная беременность в анамнезе была отмечена в 2 случаях. О проведенной ранее профилактике резус-сенсibilизации сообщили 43 из 100 повторно беременным пациенток, что составило 43%. Особенности анамнеза пациенток представлены в табл. 1.

Всего было введено 227 доз антирезусного Ig Резога[®] Н, в том числе дважды – тем женщинам, которые перенесли инвазивные процедуры (аспирация ворсин хориона, амниоцентез). После аспирации ворсин хориона на сроках 11–13 нед гестации было введено 4 дозы Ig, после амниоцентеза на сроках 16–21 нед гестации – 27 доз. При плановой дородовой профилактике 28 доз препарата Резога[®] Н ввели на сроке 28 нед, 37 доз – на сроке 29 нед, 130 доз – на сроке 30 нед, 1 дозу – на сроке 32 нед. Показания и сроки введения антирезусного Ig Резога[®] Н представлены в табл. 2. Нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, включая анафилаксию или аллергические реакции, не было. Также не было сообщений о таких побочных эффектах, как боль в месте инъекции, зуд, головная боль, ощущение жара или холода, тошнота.

У 194 (99%) женщин настоящая беременность была одноплодной, оставшиеся 2 (1%) случая – беременность двойней. В срок родила 181 (92,3%) пациентка, тогда как у 15 (7,7%) произошли преждевременные роды, из них у 2 – на сроках до 33 нед 6 дней, у 13 – на сроках 34–36 нед 6 дней. При этом 113 (57,7%) женщин родили через естественные родовые пути, в 83 (42,3%) случаях было произведено родоразрешение путем кесарева сечения.

Родились 198 детей. Средняя масса тела новорожденных составила 3409,6 (525,9) г. Резус-отрицательную принадлежность крови имели 26 (13,1%) детей, в остальных 172 (86,9%)

случаях дети были с положительным резус-фактором. ГБПН не зарегистрирована ни у одного из детей, матери которых прошли дородовую иммунопрофилактику препаратом Резогам® Н. После родов у матерей, родивших детей с положительной резус-принадлежностью крови, проведен анализ на наличие антирезусных антител. У всех 172 пациенток антирезусных антител не обнаружено, что позволило провести послеродовую профилактику резус-иммунизации в соответствии с клиническим протоколом в течение 72 ч после родов в условиях родильного дома.

Обсуждение

По оценкам, распространенность резус-фактора во всем мире составляет 276 случаев на 100 тыс. живорождений [7]. Наиболее важное сенсибилизирующее событие для резус-отрицательных женщин происходит в конце беременности с отслоением плаценты во время родов. Профилактика с помощью анти-D IgG вызывает сильный иммуносупрессивный эффект. Хотя точный механизм этого действия до конца не изучен, наиболее широко распространены гипотезы об ускоренном разрушении резус-положительных эритроцитов или ингибировании специфических В-клеток за счет перекрестного связывания гетерологичных рецепторов [2, 12].

Известно, что D-антиген обнаруживается на эритроцитах плода с 7 нед гестации (по некоторым данным – с 10 нед). Риск сенсибилизации зависит от количества эритроцитов с D-антигеном, с которым приходится сталкиваться резус-отрицательной женщине. Чтобы индуцировать формирование антител, достаточно контакта с 0,1 мл фетальных клеток. В I триместре их значительно меньше, поэтому фетальные клетки удается обнаружить в кровотоке только у 3% беременных. С увеличением срока гестации объем фетальных клеток и частота определения их в кровотоке матери увеличиваются, и к моменту родов эритроциты плода находят в кровотоке уже у 50% беременных [13]. Со сроком беременности увеличивается также и частота потенциальных сенсибилизирующих событий, например отслойка плаценты, – примерно 1% всех случаев иммунизации происходит из-за подобных состояний. Отслойки плаценты достаточной площади, способные привести к проникновению значительного объема фетальной крови в кровоток матери, возникают после 28 нед, поэтому именно на данном сроке оправданно профилактическое антенатальное введение анти-Rh(D)-Ig [13, 14]. Исследования R. Al-Mufti и соавт. показали трехкратное увеличение количества фетальных эритроцитов в материнском кровотоке после биопсии ворсин хориона, измеряемых при оценке уровня эмбрионического и фетального гемоглобина [15]. При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии и др.) показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации [11].

В данной статье представлен опыт применения антирезус-Rh(D)-Ig Резогам® Н внутримышечно в дозе 300 мг при антенатальной профилактике изоиммунизации резус-отрицательных беременных.

Регистрационное удостоверение для препарата Резогам® Н 300 было впервые выдано в Швейцарии в марте 1996 г. и в Европейском союзе в феврале 2001 г. В прошлом антирезусные антитела выделяли при помощи холодного фракционирования этанолом. Полученный этим методом антирезусный Ig обладает высокой эффективностью и со-

провождается крайне низкой частотой возникновения нежелательных реакций. Однако метод характеризуется низким выходом IgG, присутствием небольших количеств IgA и IgM, а также следовых количеств других белков плазмы крови [16]. Компания CSL Behring разработала новую ионообменную процедуру разделения для производства препарата Резогам® Н, которая обеспечила увеличение выхода анти-D антител, более высокую специфичность препарата и отсутствие необходимости в обработке пепсином. Этапы обработки растворителем/детергентом и нанофильтрации в ходе производственного процесса обеспечивают вирусологическую безопасность препарата [8]. Полученный препарат не содержит IgA, обладает низкой антикомплементарной активностью и может вводиться как внутривенно, так и внутримышечно. Таким образом, высокотехнологичный запатентованный процесс производства препарата Резогам® Н обеспечивает высокую степень очистки и безопасность [8].

Эффективность и безопасность препарата Резогам® Н для профилактики резус-положительной иммунизации в до- и послеродовом периоде изучалась в 3 исследованиях. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что препарат Резогам® Н предотвращал иммунизацию. Спустя 6 мес циркулирующие антирезусные антитела не обнаруживались ни у одной из пациенток [9, 10, 17]. Многоцентровое клиническое исследование III фазы, проведенное в 1999–2001 гг. в 22 центрах Великобритании и 5 центрах США с участием 432 Rh(D)-отрицательных беременных женщин, которым вводился Резогам® Н на 28-й неделе беременности (216 внутривенно и 216 внутримышечно), показал высокую эффективность и продемонстрировал высокий профиль безопасности. Матери, у которых родились Rh(D)-положительные дети (n=270), получили вторую дозу в течение 72 ч после родов (тот же способ введения). В общей сложности 592 Rh(D)-отрицательные женщины получили как минимум одну дозу препарата. Нежелательные явления, связанные с использованием препарата, например боль в месте инъекции, зуд, головная боль и др., были классифицированы как имеющие легкую или среднюю степень тяжести. Серьезных нежелательных явлений, в том числе анафилактики или серьезных аллергических реакций, не отмечено. Какими-либо данными о передаче вирусов гепатита А, гепатита В, гепатита С, цитомегаловируса, ВИЧ-1 и 2, парвовируса В19 с препаратом Резогам® Н отсутствовали [17].

Резогам® Н – единственный антирезусный иммуноглобулин, который можно вводить внутривенно или внутримышечно, имеющий удобную форму выпуска в виде готового к применению предварительно заполненного шприца. Внутривенное введение обеспечивает более быстрое начало действия, что особенно важно в экстренных ситуациях и при травмах, при попадании в фетально-материнской трансфузии объемом свыше 15 мл, при переливании компонентов несовместимой резус-положительной крови. В течение первых 24 ч после внутривенного введения препарата Резогам® Н достигаются более высокие максимальные концентрации антирезусных антител в сыворотке крови по сравнению с внутримышечным введением [10] и сохраняются более высокими в течение первых 7 дней [9]. Внутривенное введение является более предпочтительным в случае геморрагических расстройств, когда внутримышечные инъекции противопоказаны, что актуально в эпоху коронавирусной инфекции, а также в случаях, когда существует риск отсутствия эффективности при внутримышечном введении, например при затрудненном доступе к мышцам у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Возможность внутривенного введения препарата Резогам® Н была разра-

ботана для того, чтобы сделать профилактику резус-иммунизации более удобной.

В этом исследовании анти-D IgG Резогам® Н продемонстрировал эффективную защиту резус-отрицательных женщин от изоиммунизации резус-антигеном. Каких-либо специфических побочных реакций, связанных с использованием препарата, не наблюдалось. Кроме того, антирезусный Ig не вызвал иммуногенной реакции ни у одной пациентки. При наблюдении резус-положительных детей не выявлено ни одного случая развития ГБПН. В сочетании с другими преимуществами, такими как возможность и внутримышечного, и внутривенного введения, использование препарата Резогам® Н можно рассматривать как привлекательную альтернативу другим антирезусным Ig.

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

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

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

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

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

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

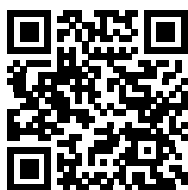
Литература/References

1. Chauhan AR, Nandanwar YS, Ramaiah A, et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Efficacy and Safety of Monoclonal Anti-Rh (D) Immunoglobulin with Polyclonal Anti-Rh (D) Immunoglobulin for the Prevention of Maternal Rh-Isoimmunization. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(5):420-5. DOI:10.1007/s13224-019-01234-2
2. McBain RD, Crowther CA, Middleton P; Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD000020. DOI:10.1002/14651858.CD000020.pub3
3. Прищепенко О.А., Потапова В.Е., Лысенко И.М. Патогенетические основы лечения гемолитической болезни новорожденного. *Охрана материнства и детства*. 2021;1(37):86-92 [Prischepenko OA, Potapova VE, Lysenko IM. Pathogenetic foundations of treatment of neonatal hemolytic disease. *Ohrana materinstva i detstva*. 2021;1(37):86-92 (in Russian)].
4. Устьянцева Н.Ю., Путилова Н.В., Чистякова Г.Н. Современные подходы к диагностике и терапии резус-сенситизации. *Лечение и профилактика*. 2020;10(2):89-94 [Ustyanceva NYu, Putilova NV, Chistyakova GN. Modern approaches to the diagnosis and therapy of rh sensitization. *The journal of disease treatment and prevention*. 2020;10(2):89-94 (in Russian)].
5. De Haas M, Thurik FF, Van der Ploeg CP, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin

- prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;7(355):i5789. DOI:10.1136/bmj.i5789
6. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(10):iii, ix-xi, 1-103. DOI:10.3310/hta13100
 7. Costumbrado J, Mansour T, Ghassemzadeh S. Rh Incompatibility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459353>. Accessed: 27.08.2021.
 8. Stucki M, Moudry R, Kempf C, et al. Characterisation of a chromatographically produced anti-D immunoglobulin product. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997;700(1-2):241-8. DOI:10.1016/S0378-4347(97)00319-8
 9. Bichler J, Schondorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women. *BJOG*. 2003;110:39-45.
 10. Miescher S, Spycher MO, Amstutz H, et al. A single recombinant anti-RhD IgG prevents RhD immunization: association of RhD-positive red blood cell clearance rate with polymorphisms in the FcγRIIA genes and FcγRIIIA genes. *Blood*. 2004;103(11):4028-35. DOI:10.1182/blood-2003-11-3929
 11. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М., 2017, 2020 [Rezus-sensibilizatsiia. Gemoliticheskaia bolezni' ploda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Moscow, 2017, 2020 (in Russian)].
 12. Olovnikova N. Anti-RhD-mediated immunosuppression: can monoclonal antibodies imitate the action of polyclonal antibodies? In: Immunosuppression-role in health and diseases. InTech, 2012. DOI:10.5772/28744
 13. Фаткуллин И.Ф., Субханкулова А.Ф., Мунавирова А.А. Плюс на минус – все равно минус. Профилактика иммуноконфликтной беременности: проблемы и перспективы. *Status praesens*. 2016;3(32):25-35 [Fatkulin IF, Subhankulova AF, Munavirova AA. Plus na minus – vse ravno minus. Profilaktika immunokonfliktnoi beremennosti: problemy i perspektivy. *Status praesens*. 2016;3(32):25-35 (in Russian)].
 14. Куклина Л.В., Ожерельева М.А., Мещенкова Е.Ф. Профилактика резус-иммунизации у беременных с потенциально сенсibilизирующими событиями. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;3(7):32-5 [Kuklina LV, Ozherel'eva MA, Meshchenkova EF. Profilaktika rezus-immunizatsii u beremennykh s potentsial'no sensibiliziruiushchimi sobytiiami. *Bulletin of medical science*. 2017;3(7):32-5 (in Russian)].
 15. Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Distribution of fetal erythroblasts in maternal blood after chorionic villous sampling. *BJOG*. 2003;110:33-8.
 16. Freda VJ, Gorman J, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with anti-Rh Gamma2-globulin antibody preparation: a preliminary report. *Transfusion*. 1964;4:26-32. DOI:10.1111/j.1537-2995.1964.tb02824.x
 17. MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, et al. Efficacy and safety of a new, chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):154-61. DOI:10.1016/j.ejogrb.2004.03.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности квадриполярной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов

Ю.Э. Доброхотова✉, И.И. Гришин, И.Ю. Ильина, Е.Н. Карева, С.А. Залеская, Т.С. Нагиева, В.И. Комагоров, А.И. Гришин, П.А. Шадрова, А.Ю. Азимова

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

Аннотация

Обоснование. Статья посвящена актуальной теме в гинекологии – пролапсу гениталий и методам профилактики развития рецидива в послеоперационном периоде. Несмотря на развитие хирургии в области коррекции генитального пролапса, до 13% пациенток нуждаются в повторном оперативном лечении в связи с рецидивом данной патологии в послеоперационном периоде.

Цель. В настоящее время до сих пор не разработан единый алгоритм реабилитации после операций по устранению данной патологии. Нами предложена методика использования квадриполярной радиочастотной терапии у пациенток, оперированных по поводу пролапса тазовых органов, в послеоперационном периоде с целью улучшения периода реабилитации.

Материалы и методы. Для реализации наших целей произведен забор гистологического материала у 60 пациенток, страдающих пролапсом тазовых органов, до и после оперативного лечения для оценки интенсивности коллагеногенеза и репаративных процессов в соединительной ткани влагалища на основании изменений экспрессии матричной РНК коллагенов I и III типа, генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A, трансформирующий фактор роста ТФР-В1 и декорин, методом полимеразной цепной реакции. Для анализа качества сексуальной жизни пациенток применялась анкета FSFI-19. Также мы рассчитали индекс вагинального здоровья пациенток, страдающих данным заболеванием.

Результаты. В процессе исследования выявлено, что при использовании данной методики происходит полная реэпителизация тканей к 90-му дню после операции, интенсифицируются обменно-трофические процессы в тканях урогенитального тракта, повышается степень удовлетворенности пациенток качеством сексуальной жизни.

Заключение. Все полученные результаты подтверждают терапевтический эффект радиочастотной терапии в послеоперационном периоде, что дает возможность использовать данную методику в качестве реабилитационной программы после хирургического лечения по поводу пролапса гениталий.

Ключевые слова: пролапс гениталий, рецидив генитального пролапса, реабилитационный период, динамическая квадриполярная радиочастотная терапия (ДКРЧ™), коллагеногенез, неоваскуляризация, трансформирующий фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, декорин

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ильина И.Ю., Карева Е.Н., Залеская С.А., Нагиева Т.С., Комагоров В.И., Гришин А.И., Шадрова П.А., Азимова А.Ю. Возможности квадриполярной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов. Гинекология. 2021;23(6):529–535. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201308

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of quadripolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after surgery for pelvic organ prolapse

Yulia E. Dobrokhotova✉, Igor I. Grishin, Irina Iu. Il'ina, Elena N. Kareva, Sofia A. Zaleskaya, Tamara S. Nagieva, Vladimir I. Komagorov, Aleksandr I. Grishin, Polina A. Shadrova, Amina Iu. Azimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. This article is devoted to a topical topic in gynecology – genital prolapse and methods of preventing recurrence in the postoperative period. Despite the surgery in the field of correction of genital prolapse, up to 13% of patients require repeated surgical treatment of this pathology in the postoperative period.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Гришин Игорь Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igrishin.md@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2689-2751

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenakareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

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

Igor I. Grishin – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igrishin.md@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2689-2751

Irina Iu. Il'ina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: iliyina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8155-8775

Elena N. Kareva – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenakareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

Aim. At present, a unified algorithm for rehabilitation after operations to eliminate this pathology has not yet been developed. We proposed a technique for using quadripolar radiofrequency therapy in patients operated on for pelvic organ prolapse in the postoperative period in order to improve the rehabilitation period.

Materials and methods. To achieve our goals, histological material was collected from 60 patients with pelvic organ prolapse before and after surgical treatment to assess the strength of collagenogenesis and reparative processes in the connective tissue of the vagina based on changes in the expression of the RNA matrix of collagen types I and III, genes encoding vascular endothelial growth factor VEGF-A, transforming growth factor TGF- β 1 and decorin by polymerase chain reaction. The FSFI-19 questionnaire was used to analyze the quality of the patients' sexual life. We also calculated the vagina health index of patients suffering from this disease.

Results. In the course of the study, it was revealed that when using this method, complete re-epithelization of tissues occurs by 90 days after the operation, metabolic and trophic processes in the tissues of the urogenital tract intensify, and an increased degree of patient satisfaction with the quality of sexual life.

Conclusion. All the results obtained confirmed the therapeutic effect of radiofrequency therapy in the postoperative period, which makes it possible to use the technique as a rehabilitation program after surgical treatment for genital prolapse.

Keywords: genital prolapse, recurrence of genital prolapse, rehabilitation period, dynamic quadripolar radiofrequency therapy (DQRFTM), collagenogenesis, neovascularization, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, decorin

For citation: Dobrokhotova YuE, Grishin II, Il'ina Iu, Kareva EN, Zaleskaya SA, Nagieva TS, Komagorov VI, Grishin AI, Shadrova PA, Azimova AIu. Possibilities of quadripolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after surgery for pelvic organ prolapse. *Gynecology*. 2021;23(6):529–535. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201308

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – состояние, включающее в себя выпадение передней, задней стенок влагалища, шейки матки или культи влагалища. Распространенность данного заболевания увеличивается с возрастом [1–3]. Существует множество факторов риска развития пролапса гениталий (ПГ), однако главенствующее место занимают беременность и влагалищные роды, которые приводят к прямому повреждению мышц тазового дна и соединительной ткани. Также среди факторов риска важную роль играют паритет, дисплазия соединительной ткани, ожирение, постменопауза, хронические запоры [2, 4, 5].

Факторами риска повторного ПГ в послеоперационном периоде являются ожирение, возраст моложе 60 лет, предоперационный пролапс III–IV стадии [2, 6].

По данным разных авторов, только 3–6% женщин обращаются к гинекологу по поводу ПГ, у 41–50% патология обнаруживается при осмотре. Такое несоответствие показателей, вероятно, связано с бессимптомным течением заболевания на начальных стадиях [3, 6]. В популяции лишь 6,3% больных с выявленной патологией подвергаются хирургическому лечению. В настоящее время 13% из них требуют повторного оперативного вмешательства; ранее этот показатель соответствовал значению 30–50%, однако успехи в области хирургии снизили процент повторных операций [2, 3].

В условиях постоянной нагрузки на тазовое дно происходит снижение синтеза коллагена и адаптивных способ-

ностей мышечной ткани, данные процессы усугубляются на фоне эстрогенной недостаточности у пациенток постменопаузального периода. Перечисленные процессы подтверждаются при морфологическом исследовании биоптатов стенки влагалища при данной патологии и характеризуются снижением коллагена I и III типа, увеличением коллагена IV типа, склерозом сосудов, атрофией мышечных волокон [7–9].

В литературных источниках имеются сообщения об изменении структуры эластина при ПГ, а также снижении обмена эластина в послеродовом периоде, что приводит к накоплению поврежденных эластических волокон, способствующих аномальному отложению тропоэластина. Факторы риска, вызывающие структурные изменения тазового дна, могут модифицировать состав экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к ослаблению поддержки тазовых органов и последующему развитию ПГ [7, 9, 10]. В соединительной ткани уrogenитального тракта пациенток, страдающих стрессовым недержанием мочи и ПГ, наблюдается повышение экспрессии матричной РНК (мРНК) декорина, снижается соотношение коллагена I и III типа, повышается экспрессия мРНК матриксных металлопротеаз, что определяет смещение метаболизма коллагена в сторону катаболических процессов и нарушает структурированность и прочность его фибрилл [11, 12].

Первопричина ПГ до сих пор не установлена, но это не означает, что неизвестны пути влияния на исход заболевания. На данный момент не разработан единый алгоритм реабили-

Залеская Софья Алексеевна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sofa.zallesskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2881-0788

Нагиева Тамара Сафийр кызы – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nagieva.ts@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3342-9404

Комогоров Владимир Игоревич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: v.i.komagorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244

Гришин Александр Игоревич – акушер-гинеколог ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: agrishin@mail.ru

Шадрова Полина Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421

Азимова Амина Юсуповна – акушер-гинеколог ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: aminayous@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8528-9648

Sofia A. Zallesskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sofa.zallesskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2881-0788

Tamara S. Nagieva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nagieva.ts@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3342-9404

Vladimir I. Komagorov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: v.i.komagorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244

Aleksandr I. Grishin – obstetrician-gynecologist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: agrishin@mail.ru

Polina A. Shadrova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421

Amina Iu. Azimova – obstetrician-gynecologist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: aminayous@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8528-9648

литации после операций по устранению данной патологии. В литературе приводятся результаты использования различных методов аппаратного моделирования тканей влагалища, улучшающих реабилитацию послеоперационного периода [2, 5, 13].

Одним из таких методов является динамическая квадрупольная радиочастотная терапия (RF-терапия), реализованная в аппарате EVATM (Novaclinical, Италия). В основе воздействия лежит использование радиоволны с частотой 1–1,3 МГц. Терапевтический эффект радиочастотной технологии достигается за счет двух основных эффектов – теплового и осцилляторного.

Технология динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧTM) позволяет равномерно накапливать тепло в тканях на заданной глубине с повышением температуры слизистой стенки влагалища до 40–43°C. Под воздействием радиоволнового излучения происходят микроповреждения белковых структур подслизистого слоя, таких как коллагеновые и эластиновые волокна. Сосуды микроциркуляторного русла также претерпевают минимальные повреждения. Эти эффекты способствуют формированию новых коллатералей и значительному улучшению кровоснабжения целевых тканей, с одной стороны, и активации фибробластов с образованием новых коллагеновых и эластиновых волокон – с другой.

Осцилляторный эффект радиочастоты заключается в не-тепловом действии: в результате взаимодействия переменного электромагнитного поля с заряженными частицами биологических тканей, к числу которых относятся молекулы воды, последние раскачиваются и входят в резонанс, происходит активация свободной и гидратной воды, что, в свою очередь, вызывает конформационные изменения в молекулах коллагена и эластина, в составе которых содержится до 70% внеклеточной воды. Таким образом волокна коллагена становятся более гидратированными и упорядоченными согласно силовым линиям электромагнитного поля. Как результат, радиоволновое воздействие приводит к повышению метаболизма в клетках кожи и слизистых, включая фибробласты.

Данная методика активно используется для лечения синдрома релаксированного влагалища, стрессового недержания мочи, генитоуринарного менопаузального синдрома, склероатрофического лишая, вульводинии, диспареунии, хронических вагинитов.

Особым преимуществом метода, в отличие от лазерных технологий, является его неаблятивный характер в связи с воздействием низкоэнергетических импульсов. Процедура переносится комфортно и не требует специальной подготовки пациенток, обезболивания и реабилитации [14].

После оперативного лечения стенки влагалища нуждаются в дополнительном укреплении биологического каркаса для снижения риска рецидива ПГ. В связи с этим **целью исследования** стала разработка реабилитационной программы для пациенток с ПГ в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Научное исследование выполнено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.Э. Доброхотова) в гинекологическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Критериями включения в протокол явились:

- 1) пациентки в постменопаузе;
- 2) возраст 55–75 лет;
- 3) ПГ 3-й степени по POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification system), цистоцеле, ректоцеле;

- 4) готовность принять участие в исследовании;
- 5) отсутствие противопоказаний для оперативного вмешательства.

Критерии исключения из протокола:

- 1) возраст менее 55 и более 75 лет;
- 2) сохранение менструальной функции;
- 3) наличие противопоказаний к RF-терапии (онкологические заболевания, острые воспалительные процессы уrogenитального тракта);
- 4) ПГ 1, 2, 4-й степени по POP-Q;
- 5) отказ от участия в исследовании;
- 6) наличие противопоказаний для оперативного вмешательства.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», протокол заседания №207 от 19.03.2021. Все пациентки давали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании. Исследование гистологического материала методом полимеразной цепной реакции производилось на базе научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Пациентки обследованы перед операцией в консультативно-диагностическом центре ГКБ №1. Всего 60 пациенток рандомизированы в 2 группы по 30 человек. Пациенткам проводилось оперативное лечение в объеме передней, задней кольпорафии, кольпоперинеолеваторопластики.

В 1-й группе пациенткам проводилось 5 курсов RF-терапии с интервалом 14 дней через 30 дней после операции. Радиочастотное воздействие производилось с помощью аппарата EVATM (Novaclinical, Италия) влагалищной насадкой с использованием технологии ДКРЧTM, при тепловом воздействии (41–42°C) радиочастотного излучения на стенки влагалища с мощностью 25%.

Пациентки 2-й группы находились на динамическом наблюдении без дополнительных реабилитационных мероприятий.

Всем пациенткам производился забор гистологического материала из задней стенки влагалища методом панч-биопсии в 2 этапа. Первый раз – интраоперационно, второй – через 3 мес после операции в обеих группах.

Степень выраженности атрофических изменений в тканях влагалища до терапевтического курса и в динамике оценивали путем расчета индекса вагинального здоровья. Анкетирование с помощью специализированного опросника FSFI-19 (Female Sexual Function Index) применяли для определения степени удовлетворенности пациенток качеством сексуальной жизни.

Интенсивность коллагеногенеза в соединительной ткани влагалища до и после лечения оценивали на основании изменений экспрессии мРНК коллагенов I (Collagen 1A1) и III типа (Collagen 3A1) [9, 10]. Кроме того, оценивали изменение экспрессии генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A, трансформирующий фактор роста ТФР-В1 и декорин с целью оценки интенсификации локальных репаративных процессов. Экспрессию целевых генов нормировали по уровню экспрессии гена домашнего хозяйства GAPDH.

Для оценки количества копий мРНК применялся deltaCt-метод относительного определения количества копий по формуле $(1/2)^{\Delta\Delta Ct}$, где $\Delta\Delta Ct = Ct$ (изучаемого гена) - $Ct(GAPDH)$ и $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$, где $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ (образец стенки влагалища, полученный после RF-воздействия) - ΔCt (образец, взятый до начала терапии) [15]. Уровень экспрессии генов указывали в условных единицах

Таблица 1. Результаты подсчета индекса вагинального здоровья у пациенток до операции и после хирургической коррекции (баллы)
Table 1. The results of calculating vaginal health index in patients before surgery and after surgical correction (scores)

Критерии	1-я группа		2-я группа		p1	p2
	до операции	через 3 мес после операции	до операции	через 3 мес после операции		
Эластичность	2,5	3,4	2,6	2,4	0,004	0,51
Выделения	2,3	3,5	2,1	2,3	0,006	0,57
pH	3,2	3,3	3,4	3,3	0,13	0,54
Состояние эпителия	2,4	3,6	2,5	2,7	0,003	0,51
Увлажненность	2,0	3,7	2,2	2,4	0,0002	0,53
Суммарный балл	12,4	17,6	12,7	13,1	0,001	0,56

Примечание: p1 – уровень статистической значимости различий рассчитан для пациенток 1-й группы в динамике, p2 – для пациенток 2-й группы.

Таблица 2. Экспрессия мРНК белков соединительной ткани генитального тракта (у.е.)
Table 2. Connective tissue proteins mRNA expression in the genital tract (с.у.)

Группы	Белок	Me, (1/2) ^Δ Ct*		p*
		до операции	после реабилитации	
1-я группа	Col 1A1	0,03	0,05	0,12
	Col 3A1	0,07	0,01	0,03
	VEGF-A	0,37	0,49	0,1
	ТФР-В1	0,1	0,2	0,07
	Декорин	0,04	0,004	0,02
2-я группа	Col 1A1	0,04	0,03	0,75
	Col 3A1	0,06	0,36	0,04
	VEGF-A	0,39	0,47	0,2
	ТФР-В1	0,1	0,2	0,08
	Декорин	0,05	0,04	0,81

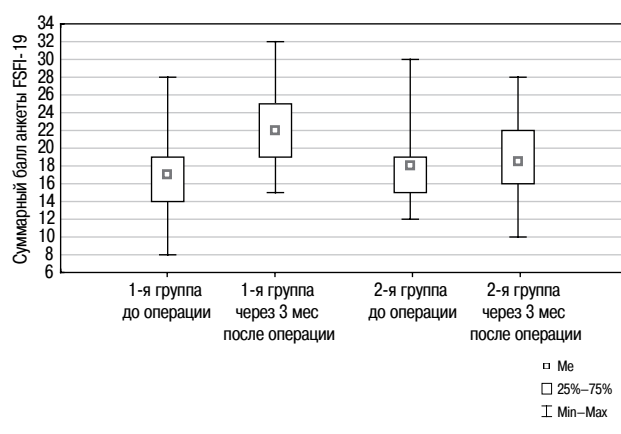
*Уровень статистической значимости рассчитывали на основании критерия Вилкоксона непараметрической статистики для оценки различий в двух зависимых выборках.

(у.е.): $у.е. = \lg[100 \times (1/2)^{\Delta Ct}]$ vs GAPDH, где GAPDH – ген домашнего хозяйства.

Исследование производилось через 1 день после операции, после проводимой терапии через 14 дней в 1-й группе и через 3 мес во 2-й группе. Обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакетов прикладных программ Statistica 13, Office Excel. Характер распределения оценивали по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Производили расчет показателей структуры (%). Отношение шансов и 95% доверительный интервал рассчитывали с помощью таблиц сопряженности. Отличия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Рис. 1. Результаты анкетирования FSFI-19 у пациенток исследуемых групп в динамике.

Fig. 1. The results of the FSFI-19 questionnaire in the patients of studied groups in dynamics.



Результаты

Средний возраст пациенток в обеих группах составил $65,2 \pm 8,5$ года. При сборе анамнеза выяснилось, что средний возраст наступления менопаузы составил $50,4 \pm 2,3$ года. Мода паритета составляла у обследуемых пациенток 2, такое количество родов наблюдалось у 38 (63,3%) пациенток, 4 родов были у 1 (1,7%) пациентки, 3 родов – у 4 (6,7%), 1 роды – у 14 (23,3%), и родов в анамнезе не было у 3 (5%) наблюдаемых женщин.

По частоте встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток значимых отличий в группах не выявлено. При проведении анализа по наличию экстрагенитальной патологии обращала на себя внимание частота встречаемости таких заболеваний, как варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 42 (70%) пациенток, хронический колит – 35 (58,3%) пациенток, хронический бронхит – 37 (61,7%) пациенток. Столь значимая частота заболеваний подтверждает данные многих исследований, указывающих на схожий этиопатогенез данных заболеваний с ПГ [1, 2].

При расчете индекса вагинального здоровья мы обнаружили повышение эластичности и увлажненности тканей влагалища у пациенток 1-й группы на фоне проведенной RF-терапии по сравнению с пациентками 2-й группы (табл. 1).

Анализ качества сексуальной жизни пациенток обеих групп в динамике по результатам анкетирования FSFI-19 позволил выявить статистически значимое повышение степени удовлетворенности пациенток 1-й группы на фоне динамической квадриполярной радиоволновой терапии (рис. 1).

Весь собранный гистологический материал был доступен для исследования. Надо отметить, что эстрогенсодержащие препараты в периоперационном периоде пациентки не использовали. Результаты исследования методом полимеразной цепной реакции отражены в табл. 2.

Как следует из приведенных данных, статистически значимое снижение экспрессии мРНК наблюдалось в отношении коллагена III типа и декорина у пациенток после проведения RF-терапии.

Обсуждение

В процессе исследования выявлено, что в обеих группах произошла полная реэпителизация тканей к 90-му дню после операции, однако показатели коллагеногенеза более значимыми оказались в 1-й группе, а именно изменение соотношения коллагена I и III типа за счет снижения экспрессии мРНК Col 3A1 в 7 раз ($p=0,03$) демонстрирует увеличение прочности стенки влагалища, несмотря на отсутствие терапии эстрогенсодержащими препаратами. Во 2-й группе наблюдалось увеличение экспрессии мРНК коллагена III типа в 6 раз ($p=0,04$), что можно интерпретировать как продолжающиеся локальные процессы асептического воспаления и регенерации.

Снижение экспрессии мРНК декорина в 10 раз ($p=0,02$) в биоптатах стенок влагалища у пациенток через 1 мес

после завершения курса ДКРЧ™-терапии – результат проведенной реабилитации и непосредственного влияния радиоволнового воздействия, свидетельствующий о повышении упорядоченности структуры коллагеновых и эластиновых волокон.

Мы не выявили статистически значимой вариации в экспрессии мРНК VEGF-A, регулирующего процесс неоангиогенеза [16]. Уровень экспрессии мРНК ТФР- β , играющего основную роль в регуляции компонентов межклеточного матрикса посредством стимуляции биосинтеза фибробластами эластана, также продемонстрировал относительную стабильность. Данный белок активирует биосинтез эластана фибробластами, при этом содержание ТФР-B1 в соединительной ткани пациенток с ПТО снижено [17, 18]. Безусловно, для получения более показательных результатов необходимо увеличить численность исследуемой выборки пациентов, оптимизировать методику забора и хранения биоматериала.

Улучшение обменно-трофических процессов в тканях урогенитального тракта, на наш взгляд, может быть обусловлено как тепловым, так и осцилляторным эффектами радиоволнового воздействия, которые способны оказывать влияние на экспрессию белков соединительной ткани и синтетическую активность фибробластов [19, 20].

У пациенток 1-й группы наблюдается повышение индекса женской сексуальной функции на фоне RF-терапии: до операции – 17 (14; 19) баллов, через 3 мес после хирургической коррекции ПГ – 22 (19; 25) балла, $p=0,003$. У пациенток 2-й группы различия в величине индекса FSFI-19 до операции и через 3 мес после операции оказались статистически не значимы: 18 (15; 19) и 19 (16; 22) баллов соответственно, $p=0,08$.

Полученные нами результаты подтверждают значительный терапевтический эффект динамической квадрупольной радиочастоты в период реабилитации. Осложнений во время проведения курса ДКРЧ™-терапии не наблюдалось, что подтверждает высокий уровень безопасности метода.

Заключение

ДКРЧ™-терапия может быть использована как безопасный неинвазивный метод реабилитации пациенток с пролапсом гениталий в послеоперационном периоде. Результаты проведенных нами исследований подтверждают ремоделирующее действие данного вида энергии, которое выражается в повышении прочности и эластичности тканей в зоне воздействия ДКРЧ™ благодаря улучшению обменно-трофических процессов и ангиоархитектуры тканей влагалища, структурированности коллагеновых и эластиновых волокон. У пациенток после курса процедур не было ни одного осложнения за весь период наблюдения, однако необходимо продолжить исследование в данном направлении для получения отдаленных результатов лечения.

Таким образом, учитывая эффективность и безопасность RF-терапии в послеоперационном периоде, данную реабилитационную программу можно назначать пациенткам, подвергшимся оперативному вмешательству по поводу ПТО.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», протокол заседания №207 от 19.03.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", record of the meeting No. 207 dated 03/19/2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Barber MD, Maher C. Epidemiology and Outcome Assessment of Pelvic Organ Prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013;24(11):1783-90. DOI:10.1007/s00192-013-2169-9
2. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214. *Obstet Gynecol.* 2019;25(6):397-408. DOI:10.1097/AOG.0000000000003519
3. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD012376. DOI:10.1002/14651858.CD012376
4. Kastelein AW, Diedrich CM, Jansen C, Zwolsman SE. Validation of noninvasive focal depth measurements to determine epithelial thickness of the vaginal wall. *Menopause.* 2019;26(10):1160-5. DOI:10.1097/GME.0000000000001369
5. Trutnovsky G, Guzman-Rojas R, Martin A, Dietz HP. Pelvic floor dysfunction – does menopause duration matter? *Maturitas.* 2013;76(2):134-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2013.06.012
6. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
7. Радзинский В.Е., Ханзадян М.Л., Демур Т.А., Коннон Р. Особенности накопления коллагенов I и III типов и эластина в связочном аппарате матки при пролапсах гениталий (иммуногистохимические исследования). *Медицинский вестник Юга России.* 2014;4:95-100 [Radzinskij VE, Hanzadyan ML, Demura TA, Konnon R. Features of the accumulation of types I and III collagens and elastin in the ligamentous apparatus of the uterus during genital prolapses (immunohistochemical studies). *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2014;4:95-100 (in Russian)].
8. Kastelein AW, Diedrich CM, de Waal L, et al. The vaginal microcirculation after prolapse surgery. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(1):331-8. DOI:10.1002/nau.24203
9. De Landsheere L, Munaut C, Nussgens B, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J.* 2013;24(12):2011-20. DOI:10.1007/s00192-013-2111-1
10. Gong R, Xia Z. Collagen changes in pelvic support tissues in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:185-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.01.012
11. Краснополянская И.В., Попов А.А., Горина Н.В. Экспрессия генов белков метаболизма коллагена в парауретральной соединительной ткани у женщин с недержанием мочи и пролапсом органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(6):36-41 [Krasnopolskaya IV, Popov AA, Gorina NV. Gene expression of collagen metabolic proteins in the paraurethral connective tissue of women with urinary incontinence and small pelvic organ prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015;15(6):36-41 (in Russian)].
12. De Landsheere L, Munaut C, Nussgens B, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J.* 2013;24(12):2011-20.
13. Bentov I, Reed MJ. Anesthesia, microcirculation, and wound repair in aging. *Anesthesiology.* 2014;120(3):760-72. DOI:10.1097/ALN.0000000000000036
14. Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. Современный подход к терапии синдрома релаксированного влагалища. *Медицинский оппонент.* 2020;2(10):58-64 [Kazakova SN, Apolikhina IA, Teterina TA, Puzina OA. A modern approach to the therapy of the relaxed vagina syndrome. *Medical Opponent.* 2020;2(10):58-64 (in Russian)].
15. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Карева Е.Н. Фокусированное радиочастотное лечение синдрома релаксированного влагалища в послеродовом периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):437-48 [Dobrohotova YuE, Nagieva TS, Kareva EN. Focused radiofrequency treatment of the relaxed vagina syndrome in the postpartum period. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):437-48 (in Russian)].
16. Bhattarai A, Staat M. Modelling of Soft Connective Tissues to Investigate Female Pelvic Floor Dysfunctions. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018:9518076. DOI:10.1155/2018/9518076

17. Liu C, Wang Y, Li BS, et al. Role of transforming growth factor β 1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med*. 201;40(2):347-56.
18. Vetuschi A, Pompili S, Gallone A, et al. Immunolocalization of Advanced Glycation End Products, Mitogen Activated Protein Kinases, and Transforming Growth Factor- β /Smads in Pelvic Organ Prolapse. *J Histochem Cytochem*. 2018;66(9):673-86.
19. Кругликов И. Неоколлагеногенез: физиологический механизм и эффективность процедур. *Les nouvelles esthetiques*. 2013;5:32-8 [Kruglikov I. Neokollagenogenez: fiziologicheskii mekhanizm i effektivnost' protsedur. *Les nouvelles esthetiques*. 2013;5:32-8 (in Russian)].
20. Wang S, Lü D, Zhang Z. Effects of mechanical stretching on the morphology of extracellular polymers and the mRNA expression of collagens and small leucine-rich repeat proteoglycans in vaginal fibroblasts from women with pelvic organ prolapse. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193456.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эндометриомы: эффективность комбинированного лечения

Н.В. Артымук^{✉1}, О.А. Зотова², Е.Н. Ваулина²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность комбинированного лечения эндометриом яичников и установить частоту их рецидивов.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование эффективности комбинированного лечения эндометриом, установлена частота рецидивов после лечения. В исследование включены 186 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом эндометриомы яичника. Пациенткам проведено оперативное лечение в объеме лапароскопической цистэктомии с последующим назначением противорецидивной гормональной терапии.

Результаты. На фоне лечения была отмечена положительная динамика: диспареуния, гиперполименорея, пре- и постменструальные кровяные выделения были купированы в 98,7%, дисменорея – в 97,4%, хроническая тазовая боль – в 94,8% случаев. Беременность наступила в 11,7% случаев (1,3% – при использовании вспомогательных репродуктивных технологий) от общего числа исследуемых. Рецидив эндометриом через 2 года произошел у 1,4%, через 3 года – у 3,7% женщин. Заключение. Проведение цистэктомии при эндометриоме яичника с последующим назначением гормональной терапии полностью или значительно купировало симптомы заболевания у 95% женщин. Частота рецидивов эндометриом через 2 года составила 1,4%, через 3 года – 3,7%.

Ключевые слова: эндометриома яичника, гормональная терапия, рецидив, эффективность лечения

Для цитирования: Артымук Н.В., Зотова О.А., Ваулина Е.Н. Эндометриомы: эффективность комбинированного лечения. Гинекология. 2021;23(6):536–541.

DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201173

ORIGINAL ARTICLE

Endometriomas: the effectiveness of combination treatment

Natalia V. Artymuk^{✉1}, Olga A. Zotova², Ekaterina N. Vaulina²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. Evaluate the effectiveness of combined treatment and establish the frequency of recurrence of the ovarian endometrioma.

Materials and methods. The prospective observational study evaluating the effectiveness of combined treatment of endometriomas, established the frequency of relapse after treatment. 186 patients with an established diagnosis of endometriosis of the ovaries were monitored, who underwent operative treatment in the volume of laparoscopic cystectomy. 95.0% of patients received anti-relapse hormonal treatment.

Results. Against the background of treatment, positive dynamics were noted: dyspareunia, hyperspolymenorrhea and pre- and postmenstrual bloody discharge were stopped in 98.7% of cases, dysmenorrhea – in 97.4% of cases, chronic pelvic pain – in 94.8% cases. Pregnancy occurred in 11.7% of cases (1.3% of which when using assisted reproduction). The recurrence rate of endometriomas after 2 years was 1.4%, after 3 years – 3.7%.

Conclusion. Combination treatment was effective in reducing the severity or completely cured the symptoms of endometrioid ovarian cysts in 95% of women. The recurrence rate of endometriomas after 2 years was 1.4%, after 3 years – 3.7%.

Keywords: ovarian endometriosis, hormonal therapy, treatment effectiveness

For citation: Artymuk NV, Zotova OA, Vaulina EN. Endometriomas: the effectiveness of combination treatment. Gynecology. 2021;23(6):536–541.

DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201173

Доброкачественные образования яичников выявляются у 15–20% женщин репродуктивного возраста, ведение таких пациенток является сложной и актуальной задачей. Эндометриома – одна из основных клинических форм эндометриоза, встречающаяся у 17–44% женщин, страдающих данным заболеванием [1, 2].

С развитием медицины выдвигались различные гипотезы патогенеза эндометриом. В настоящее время считается, что эндометриомы образуются при инкапсуляции ткани

эндометрия между корой яичника и задним листком широкой связки или параметрием. При этом на начальном этапе обнаруживается только небольшое количество спаек на поверхности яичника в области инвагинации, содержащей эндометриодную эктопическую ткань, что макроскопически выглядит как коричневый пузырек [3].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным вопросам эндометриоза, до сих пор остаются невыясненными многие аспекты этиологии и па-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Зотова Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Центра охраны здоровья семьи и репродукции ГБУЗ «КОКБ им. С.В. Беляева». E-mail: olga-tulpan@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4991-5354

Ваулина Екатерина Николаевна – врач акушер-гинеколог отд-ния патологии беременности ГБУЗ «КОКБ им. С.В. Беляева». E-mail: vaulina.en@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7816-9197

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

Olga A. Zotova – Cand. Sci. (Med.), Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital. E-mail: olga-tulpan@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4991-5354

Ekaterina N. Vaulina – obstetrician-gynecologist, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital. E-mail: vaulina.en@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7816-9197

тогенеза, особенности клинического проявления заболевания в зависимости от локализации процесса и тяжести течения, отсутствуют данные о сравнении отдельных методов диагностики и выявления рецидивов, об эффективности методов лечения и реабилитации пациенток.

Многие исследователи главным критерием эффективности хирургического лечения пациенток с эндометриозом яичников считают отсутствие рецидивов как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периодах [4]. Действительно, для эндометриоза характерны послеоперационные рецидивы, частота которых может достигать 30% в течение 5 лет и 55% – в течение 7 лет после операции. Такая сравнительно высокая частота рецидивов эндометриоза яичников свидетельствует не о погрешностях оперативного пособия, а о способностях этих новообразований «возрождаться» даже из минимального очага [4].

Рецидивы эндометриоза чаще всего наблюдаются при распространенном эндометриозе или невозможности удалить инфильтративные очаги в органах репродуктивной системы (узловые формы аденомиоза, ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеочечников, мочевого пузыря и т.д.). Однако в этих случаях клиническое течение целесообразно квалифицировать как прогрессирующее заболевание, а не рецидив. По данным литературы, частота рецидивирования эндометриоза в течение 2–5 лет после операции варьирует от 12 до 30%. Повторные операции на яичнике у женщин с бесплодием должны выполняться строго по показаниям, так как имеются доказательства снижения овариального резерва после удаления эндометриоза [3]. В связи с этим в большинстве случаев лечение эндометриоза является комплексным и проводят его с использованием различных медикаментозных средств [5].

Существуют различные факторы и возможности оценки риска развития рецидива эндометриоза [1, 6].

Так, по данным Американского общества репродуктивной медицины, частота рецидивов зависит от возраста пациентки при проведении операции. В группе без противорецидивного лечения совокупная частота рецидивов в 40–45 лет составила 10,2% и была значительно ниже по сравнению с таковой в группе пациенток 20–29 лет – 43,3% (отношение рисков 0,04, 95% доверительный интервал 0,01–0,52) и 30–39 лет – 22,5% (отношение рисков 0,19, 95% доверительный интервал 0,04–0,92). Однако в группе с назначением послеоперационного гормонального лечения совокупная частота рецидивов была значительно ниже в возрастной группе 20–29 лет – 8,1% vs 43,3% ($p < 0,001$) и 30–39 лет – 5,4% vs 22,5% ($p = 0,007$). Отсутствовали статистически значимые различия частоты рецидивов в группе женщин 40–45 лет, получавших и не получавших послеоперационную гормональную терапию, – 4,5% vs 10,2%; $p = 0,901$ [7].

Согласно рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки долгосрочного плана лечения пациентки с максимальным использованием медикаментозной терапии во избежание повторных хирургических вмешательств [7].

В настоящее время существует широкий выбор препаратов для послеоперационного лечения эндометриоза: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антагонисты ГнРГ, прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и др. Однако в большинстве случаев на амбулаторном этапе пациентки после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза получают аГнРГ и КОК [8].

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов назначение аГнРГ на протяжении 3–4 мес при аденомиозе III–IV стадии распространения увеличивает частоту наступления беременности при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий [9].

Патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников. Имеется гипотеза, согласно которой в отдельных случаях формирование эндометриоидных кист может происходить на месте овулирующего фолликула, поэтому подавление овуляции, сопровождающееся ингибированием характерного для нее «провоспалительного каскада», может послужить мерой профилактики рецидива заболевания [4].

Согласно данным литературы комбинированное лечение эндометриоза (хирургическое и гормональное) признано наиболее эффективным, что подразумевает уменьшение симптомов заболевания и показателей бесплодия [10, 11].

Цель исследования – оценить клинико-анамнестические особенности пациенток с эндометриозом и эффективность их комбинированного лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное. Проведен анализ результатов обследования и лечения 186 женщин репродуктивного возраста с гистологически верифицированным диагнозом эндометриоза, поступивших в плановом порядке для хирургического лечения в гинекологическое отделение Областного клинического перинатального центра им. Л.А. Решетовой в период с 2015 по 2016 г.

Критерии включения: гистологическая верификация диагноза эндометриоза яичника, желание пациенток участвовать в исследовании.

Критерии исключения: иные кисты яичников, нежелание участвовать в исследовании.

Критерии исключения: отказ пациенток от участия в исследовании по причине развития побочных эффектов применения терапии, нежелание выполнять протокол исследования, смена места жительства.

Всем пациенткам проведено оперативное лечение в объеме лапароскопической цистэктомии, коагуляции очагов эндометриоза, гистероскопии с мануальной вакуумной аспирацией эндометрия. По показаниям проводилось рассечение спаек. Лапароскопия и гистероскопия проводились с применением эндоскопического оборудования компании Karl Storz (Германия). Обследование органов малого таза при лапароскопии проводили по методике М. Bedaiwy (2013 г.). Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – канд. мед. наук А.Ю. Бурого). Продолжительность исследования составила 3 года.

Из исследования были исключены 32 (17,2%) пациентки; по причине смены места жительства – 11 (5,9%) и отказа от участия в исследовании – 21 (11,3%). Отказ от гормональной терапии вследствие возникших побочных эффектов (психозомоциональное напряжение, приливы жара, нарушение сна) был зарегистрирован в 7 (4%) случаях.

Проведена оценка первичных исходов: частоты болевого синдрома, диспареунии, дисменореи, бесплодия до и через 2 и 3 года после оперативного лечения, а также вторичных исходов: частоты рецидивов эндометриоза после комбинированного лечения через 2 и 3 года по данным ультразвукового исследования.

Таблица 1. Частота выявления новообразований яичников у пациенток, оперированных по поводу эндометриомы (n=186)
Table 1. The rate of detection of ovarian neoplasms in patients who had surgery for endometrioma (n=186)

Новообразование яичника	Абс.	%
Эндометриома (изолированно)	156	83,8
В сочетании:		
• с фолликулярной кистой	22	11,8
• кистой желтого тела	6	3,2
• серозной цистаденомой	1	0,5
• фибромой	1	0,5

Сведения о жалобах, результатах обследований, продолжительности и эффектах терапии были получены путем интервьюирования пациенток.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Samsung Medison RS80A с использованием трансбdomинального и трансвагинального доступов. При выявлении эндометриомы оценивали размеры, структуру, контуры, взаимоотношение с окружающими органами и тканями, васкуляризацию (характер кровотока). Трансбdomинальная сонография проводилась конвексным датчиком 3,5–5 МГц по стандартной методике в положении пациентки лежа на спине. В том же положении проводилось вагинальное исследование внутриматочным датчиком (кривизна 10–14 мм).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2019 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Stat Soft Statistica 6.1. Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены средними арифметическими величинами и стандартными отклонениями. Для представления качественных признаков использовались относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $30,8 \pm 5,5$ года ($p=0,406$). Большинство [115 (62%)] женщин имели высшее образование. У 152 (82%) женщин были сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Заболевания шейки матки диагностированы у 70 (38%), аденомиоз – у 33 (18%) пациенток.

Среди пациенток, поступивших на оперативное лечение, 111 (60%) получали гормональную терапию до хирургического лечения, преимущественно КОК, – в 95 (51%) случаях. Ранее были прооперированы по поводу эндометриоза 14 (7,6%) пациенток. Лапароскопия с коагуляцией очагов эндометриоза была выполнена в 86,0%, цистэктомия – в 64,0% и резекция яичника – в 35,0% случаев.

Среди пациенток данной группы рецидив заболевания произошел через $63,0 \pm 11,0$ мес (около 6 лет).

Наиболее распространенной жалобой у пациенток с эндометриомами была тазовая боль, зарегистрированная у 179 (96,2%) женщин. Дисменорея и диспареуния диагностированы у 99 (53,2%) и 76 (40,9%) пациенток соответственно. Аномальные маточные кровотечения (АМК) беспокоили пациенток в 91 (48,9%) случае. Бесплодие наблюдалось у 60 (32,2%) женщин. Продолжительность заболевания от его начала до оперативного лечения составила более 4 лет ($49,2 \pm 3,1$ мес).

Интраоперационно диагностирован эндометриоз тазовой брюшины в 132 (74,2%), эндометриоз второго яичника – в 120 (64,5%) и связочного аппарата – в 93 (51,0%) случаях.

Таблица 2. Результаты гистологического исследования аспирата эндометрия у пациенток с эндометриомами
Table 2. The results of histological examination of the endometrial aspirates in patients with endometriomas

Гистологический результат	Абс.	%
Фазовые изменения эндометрия (фаза пролиферации, фаза секреции)	142	76,3
Хронический эндометрит	24	12,9
Полип эндометрия	12	6,5
Гиперплазия эндометрия без атипии	7	3,8
Атрофия эндометрия	1	0,5

Таблица 3. Противорецидивная послеоперационная гормональная терапия у пациенток с эндометриомами яичников
Table 3. Anti-relapse postoperative hormonal treatment in patients with ovarian endometriomas

Гормональная терапия	Абс.	%
аГнРГ	150	83,9
аГнРГ + КОК	39	22,0
КОК	34	18,3
аГнРГ + диеногест	9	4,8
Дидрогестерон	9	4,8
Диеногест	8	4,3
аГнРГ + дидрогестерон	6	3,2
Диеногест + КОК	3	1,6
аГнРГ + диеногест + КОК	3	1,6
ЛНГ-ВМК	2	1,1

Примечание. ЛНГ-ВМК – внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом.

Во время оперативного лечения были обнаружены иные новообразования яичников в сочетании с эндометриомами. Частота выявления новообразований яичников, оперированных по поводу эндометриомы, представлена в табл. 1.

У большинства женщин при оперативном лечении диагностирована изолированная эндометриома яичников – в 156 (83,8%) случаях. Наиболее часто установлено сочетание эндометриомы с фолликулярными кистами яичников – в 22 (11,8%) случаях.

Всем пациенткам проведена гистероскопия с последующей биопсией путем мануальной вакуумной аспирации эндометрия. Результаты гистологического заключения аспирата эндометрия представлены в табл. 2.

Гистологическая картина состояния эндометрия соответствовала варианту нормы (фазовые изменения эндометрия) в 142 (76,3%) случаях. В структуре патологических изменений эндометрия лидирующую позицию занимали хронический эндометрит – в 24 (12,9%), полипы эндометрия – в 12 (6,5%) и гиперплазия эндометрия – в 7 (3,8%) случаях.

Согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS) 1-я степень распространенности эндометриоза диагностирована у 2 (1,1%) пациенток, 2-я – у 1 (0,5%), 3-я – у 128 (68,8%) и 4-я степень – у 55 (29,5%).

В послеоперационном периоде 179 (96,0%) женщин получали гормональную противорецидивную терапию, 7 (4,0%) женщин отказались от гормональной терапии. Продолжительность лечения составила в среднем $6,34 \pm 5,55$ мес ($p=0,407$).

Характеристика противорецидивной гормональной терапии представлена в табл. 3.

В послеоперационном периоде пациенткам, оперированным по поводу эндометриом яичников, назначалась

Таблица 4. Эффективность комбинированного лечения пациенток с эндометриозом: первичные и вторичные исходы
Table 4. Efficacy of combined treatment in patients with endometriosis: primary and secondary outcomes

Симптом	До лечения (n=186), абс. (%)	После лечения		р до ле- чения; через 2 года	р до ле- чения; через 3 года
		через 2 года (n=70), абс. (%)	через 3 года (n=84), абс. (%)		
Первичные исходы					
Дисменорея	99 (53,2)	3 (4,3)	1 (1,2)	0,0001	0,0001
Диспареуния	76 (40,9)	1 (1,4)	1 (1,2)	0,0001	0,0001
ХТБ	179 (96,2)	4 (5,7)	4 (4,8)	0,0001	0,0001
АМК	91 (48,9)	2 (2,9)	2 (2,4)	0,0001	0,0001
Бесплодие	60 (32,2)	7 (10,0)	8 (9,5)	0,0001	0,0001
Вторичные исходы					
Частота рецидива	—	1 (1,4)	2 (3,7)	—	—

терапия аГнРГ (бусерелин, Диферелин) 3,75 мг подкожно в течение 3 мес – 150 (83,9%) случаев. Впоследствии назначение на 6–12 мес КОК проводилось 39 (22,0%), диеногеста – 9 (4,8%), гидрогестерона – 6 (3,2%), диеногеста и КОК – 3 (1,6%) пациенткам. Назначение КОК до 12 мес проводилось 34 (18,3%) пациенткам, гидрогестерона – 9 (4,8%) и диеногеста – 8 (4,3%).

Эффективность комбинированного лечения пациенток с эндометриозом представлена в табл. 4.

Была отмечена статистически значимая эффективность терапии: диспареуния, АМК купированы в 98,7%, хроническая тазовая боль (ХТБ) – в 94,8% случаев. Беременность наступила у 21 (35%) пациентки, в том числе в результате экстракорпорального оплодотворения – у 2 (3,7%). Рецидив эндометриоза зарегистрирован через 2 года у 1 (1,4%) пациентки, через 3 года – у 2 (3,7%).

Обсуждение

Синдром ХТБ – самое распространенное проявление эндометриоза. По данным литературы, более чем в 33% случаев эндометриоз сопровождается ХТБ [12], которая определяется как постоянная или периодическая боль в нижней части живота или в области таза в течение минимум 6 мес, не связана исключительно с менструацией, половым актом или беременностью (RCOG, 2012).

Результаты проведенного нами исследования показали, что данный симптом проявляется у 96,2% пациенток с эндометриозом. Дисменорея и диспареуния диагностируются у 53,2 и 40,9% пациенток соответственно. Механизмы дисменореи точно не определены; однако их причинами являются прямые и косвенные эффекты очагового кровотечения из эндометриозных имплантатов, действие воспалительных цитокинов в брюшной полости и раздражение или прямая инфильтрация нервов тазового дна [13]. Предполагается, что циклическое рецидивирующее микрокровотечение в эндометриозных очагах с последующим воспалением может быть причиной тяжелой дисменореи у женщин с эндометриозом [14]. Следовательно, чем дольше длится заболевание, тем глубже проникает поражение.

В настоящее время хирургическое вмешательство остается спорным вопросом в терапии бесплодных пациенток с эндометриозом яичников, особенно у женщин с распространенными формами заболевания.

Китайскими учеными опубликованы данные, показавшие при однофакторном анализе связь более высокого среднего возраста и одновременного диагноза аденомиоза с плохими исходами беременности после хирургического лечения. Однако при многомерном анализе средний возраст, ХТБ и аденомиоз были независимыми факторами риска неблагоприятных исходов беременности. При минимальном периоде наблюдения (6 лет) во всей когорте исследования рецидивы наблюдались в 23,7% случаев [15]. Следовательно, пациентки с бесплодием, эндометриозом и распространенностью эндометриоза 3–4-й степени могут иметь более низкую частоту наступления беременности после лапароскопической цистэктомии, если они старше, страдают ХТБ и имеют аденомиоз.

Лапароскопическая цистэктомия является «золотым стандартом» в лечении эндометриоза яичников [7, 16]. Однако хирургическое лечение может повлиять на функцию резерва яичников, и поэтому операция, особенно повторная, не рекомендуется при рецидиве эндометриоза яичника [12].

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов при проведении лапароскопии у пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием рекомендовано использовать стандартизованную методику и оценку индекса фертильности эндометриоза с учетом данных анамнеза и хирургического вмешательства (Endometriosis Fertility Index – EFI) [9].

Частота рецидивов после хирургического вмешательства остается высокой даже у тех, кто получает послеоперационную медикаментозную терапию. Поэтому рецидив эндометриоза – одна из важнейших нерешенных проблем в лечении эндометриоза.

По данным Л.М. Михалевой и соавт. (2019 г.), частота рецидивов эндометриоза яичников после консервативной лапароскопической операции составляет 29–56% через 2 года и 43% – через 5 лет. При назначении послеоперационной терапии частота рецидивов эндометриоза существенно снизилась: до 3–11% через 2 года и 6% через 5 лет [6]. X. Li и соавт. (2019 г.) в метаанализе 23 исследований отметили, что частота рецидивов эндометриоза составляет 21,5% через 2 года и 40,0–50,0% – через 5 лет после первичной операции [15].

Результаты проведенного нами исследования показали существенно более низкую частоту рецидива эндометриоза после комбинированного лечения: 1,4% через 2 года и 3,7% – через 3 года.

В настоящее время в мире не существует единой стратегии выбора и назначения гормональной терапии больных эндометриозом. Современные подходы к комбинированному лечению эндометриоза предполагают использование аГнРГ в качестве эффективного медикаментозного лечения. Однако применение такой терапии сопровождается выраженными побочными эффектами, обусловленными гипоестрогенемией, что снижает приверженность данному виду лечения и обуславливает невозможность его пролонгированного применения без дополнительного назначения add-back-терапии [8, 9, 13].

Показано, что комбинированное лечение бесплодия у пациенток с эндометриозом с применением хирургического метода (коагуляции и иссечения очагов эндометриоза) с последующим назначением аГнРГ или диеногеста является эффективным у 1/3 пациенток и не имеет различий в зависимости от варианта медикаментозной терапии. Однако пациентки, получившие аГнРГ, в 2 раза чаще имели неразвивающуюся беременность [9, 17].

Диеногест обладает высокой прогестагенной активностью, при этом у него отсутствуют андрогенное влияние и, соответственно, нежелательные эффекты андрогенного типа – диспепсия, акне, себорея, прибавка массы тела и др. [18]. Предполагается, что диеногест не оказывает влияния на метаболизм липидов, т.е. он близок по механизму действия к натуральному прогестерону [1].

Известно, что качество и продолжительность первой операции являются определяющими, когда речь идет о фертильности. Наше исследование показало, что бесплодием страдают 32,2% пациенток с эндометриозом. Беременность наступила после проведенного лечения у 35% женщин. В литературе проведена оценка репродуктивного прогноза в течение первых 3 лет после оперативного лечения по поводу эндометриоза. В ретроспективном исследовании обследованы 140 пациенток, прооперированных по поводу эндометриоза (с гистологическим подтверждением). В отсутствие других факторов бесплодия частота наступления беременности в группе ранее бесплодных пациенток составила 53%: 48 самопроизвольных беременностей и 10 – с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентки, не страдающие бесплодием до операции, также были обследованы, и у 71% из них наступила беременность [19].

Профилактическое применение гормональной терапии после хирургического лечения рекомендуется пациенткам с высоким риском рецидива [20]. Механизм действия КОК, снижающих рецидив эндометриоза яичников, неясен. КОК увеличивают апоптоз и снижают пролиферацию клеток в эндометрии, что может уменьшить как рецидивы из небольших эндометриозных очагов, не наблюдаемых при хирургическом вмешательстве, так и развитие болезни de novo [12].

Независимо от механизма действия настоящие и предыдущие исследования показывают, что послеоперационное медикаментозное лечение, как известно, удлиняет срок наступления рецидива, но не полностью его предотвращает. Нет единого мнения относительно того, может ли внутриматочная система с левоноргестрелом снизить частоту рецидивов эндометриоза.

В исследованиях Н.В. Артымук и соавт. (2017 г.) показана достаточно высокая эффективность комбинированного лечения симптомов эндометриоза с применением аГнРГ и КОК в течение 3 мес. Отмечено статистически значимое уменьшение частоты абдоминального болевого синдрома и кровотечений, отсутствовали жалобы на дисменорею и диспареунию. Частота наступления беременности варьировала от 39% (на фоне лечения КОК) до 89% (при лечении аГнРГ), однако при этом каждая 5-я беременность при лечении аГнРГ была неразвивающейся [10].

Результаты проведенного нами исследования показали высокую эффективность комбинированного подхода: отсутствие клинических улучшений через 3 мес наблюдалось только у 8,4%, через 6 мес – у 3,9%, при лечении продолжительностью 12 мес – у 1,3% пациенток.

Следовательно, хирургический и гормональный методы лечения эндометриоза не должны рассматриваться изолированно в целях повышения эффективности лечения и улучшения исходов заболевания.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение эндометриоза с последующим назначением гормональной терапии является эффективным в отношении симптомов болезни (ХТБ, диспареунии, дисменореи, бесплодия) в 95% случаев. Частота

рецидивов эндометриоза через 2 года составляет 1,4%, через 3 года – 3,7%. В дальнейшем необходим научный поиск определения факторов риска, маркеров прогнозирования рецидивирования эндометриоза, длительности гормональной терапии, а также повышения эффективности лечения и репродуктивных показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):83-94 [Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. The effect of hormone therapy on bone tissue: myths and reality. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):83-94 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD67383-94
2. Muzii L, Tucci CD, Feliciano MD, et al. Management of endometriomas. *Semin Reprod Med*. 2017;35:25-30. DOI:10.1055/s-0036-1597126
3. Filip L, Duică F, Prădatu A, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):460. DOI:10.3390/medicina56090460
4. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Богатова М.Е. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриозных кист яичников. *Медицинский альманах*. 2017;1(46):107-10 [Kachalina TS, Zinoviev AN, Bogatova ME. Comprehensive assessment of risk factors for the development of recurrence of endometrioid ovarian cysts. *Medical Almanac*. 2017;1(46):107-10 (in Russian)].
5. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Локшин В.Н., и др. Бесплодный брак. Версии и контрверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Radzinskiy VE, Orazov MR, Lokshin VN, et al. Besplodnyi brak. Versii i kontraversii. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
6. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Хованская Т.Н., и др. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):68-75 [Mikhaleva LM, Solomatina AA, Khovanskaya TN, et al. Morphofunctional state and receptivity of the endometrium in patients with ovarian endometriosis. *Reproduction Problems*. 2020;26(3):68-75 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202603168
7. Rubod C, Gean Dit Gautier E, Yazbeck C. Traitement chirurgical des endométrioses. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récidence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. *RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obs Fertil Sénologie*. 2018;46(3):278-29. DOI:10.1016/j.gofs.2018.02.013
8. Габидулина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности (обзор литературы). *Гинекология*. 2020;22(6):12-7 [Gabitullina RI, Koshelnikova EA, Shigabutdinova TN, et al. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes (literature review). *Gynecology*. 2020;22(6):12-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200477
9. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020 (in Russian)].
10. Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О., и др. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста. *Проблемы репродукции*. 2017;23(2):61-5 [Artymuk NV, Danilova LN, Chervov VO, et al. Comparative evaluation of combined treatment of patients suffering from endometriosis and infertility with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and dienogest. *Reproduction Problems*. 2017;23(2):61-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723261-65
11. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, et al. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared

- with no treatment. A systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016;37(4):295-300. DOI:10.1007/s00404-017-4640-1
12. Yong P, Alsowayan N, Noga H, et al. CHC for pelvic pain in women with endometriosis: ineffectiveness or discontinuation due to side-effects. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoz040. DOI:10.1093/hropen/hoz040
 13. Agarwal S, Antunez-Flores O, Foster W, et al. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. *BMC Women's Health.* 2021;21:19. DOI:10.1186/s12905-020-01139-7
 14. Артымук Н.В., Зотова О.А., Шакирова Е.А., и др. Эффективность комбинированного лечения эндометриом яичников. *Эндоскопическая хирургия.* 2019;25(2):35-9 [Artymuk NV, Zotova OA, Shakirova EA, et al. The effectiveness so combined treatment of ovarian endometriomas. *Endoscopic Surgery.* 2019;25(2):35-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20192502135
 15. Li X-Y, Chao X-P, Leng J-H, et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):79. DOI:10.1186/s13048-019-0552-y
 16. Deckers P, Ribeiro SC, Simoes RDS, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(1):11-7. DOI:10.1002/ijgo.12338
 17. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ермакова О.А. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Adamian LV, Artymuk NV, Ermakova OA. Formuliar lekarstvennykh sredstv v akusherstve i ginekologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
 18. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, et al. Ovarian reserve after three-step laparoscopic surgery for endometriomas utilizing dienogest: A pilot study. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):425-31. DOI:10.1002/rmb2.12349
 19. Cesana MC, Ferrari L, Passoni P, et al. Reproductive prognosis in women with endometriosis after conservative surgery: a single-center experience. *Minerva Ginecol.* 2017;69(4):322-27. DOI:10.23736/S0026-4784.16.03988-5
 20. Zhu S, Zhu Y, Liu Y, Zhang H. Comparison of outcomes of different postoperative hormone therapy in the treatment of ovarian endometriosis: a brief report. *Adv Ther.* 2018;35(6):857-63. DOI:10.1007/s12325-018-0715-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Прогностическое значение определения матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в фолликулярной жидкости у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения

О.А. Маринова[✉], Л.И. Трубникова, М.Л. Албутова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Аннотация

Цель. Определить прогностическую значимость матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (ФЖ) у пациенток с бесплодием для повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. Проведено исследование ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ у 38 пациенток с бесплодием в программах ЭКО. В соответствии с генезом бесплодия пациентки разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 20 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (код N97.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). Во 2-ю (основную) группу вошли 18 пациенток с трубно-эндокринным бесплодием (МКБ-10: N97.1, N97.0, N97.8). Произведен выбор протокола стимуляции овуляции с учетом анамнеза, ранее примененных протоколов, разработан контроль за исходом и конечным результатом программ ЭКО: у 20 пациенток применен протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, у 18 – протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Результативность программ ЭКО составила 26,3%, частота живорождения – 26,3%. Во время пункции фолликулов забирали ФЖ и определяли в ней уровни ММП-1 и ТИМП-1 методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» на автоматическом планшетном фотометре MultiskanFC (2012). Полученная информация подвергалась статистическому анализу с помощью прикладной программы Statistica 10.0.

Результаты. Уровень ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ является индивидуальным показателем и связан с клинико-анамнестическими характеристиками. Средний уровень ММП-1 равен 4,9 нг/мл. При отрицательных исходах ЭКО он составил 6,1±1,3 нг/мл, при положительных – 1,4±0,1 нг/мл. Содержание ММП-1 у женщин с трубно-перитонеальным генезом бесплодия 7,9±1,7 нг/мл свидетельствует об остаточном воспалительном процессе в фолликуле. Средний уровень ТИМП-1 составил 2462,2±64,3 нг/мл. Показатель повышается: с возрастом (2535,0±125,7 нг/мл), длительностью бесплодия (2611,5±126,7 нг/мл), вследствие перенесенных оперативных вмешательств на репродуктивных органах (2800±122,7 нг/мл) и у пациенток с трубно-эндокринным генезом бесплодия (2550±126,7 нг/мл), что свидетельствует о фиброзно-склеротических изменениях в фолликулах и яичниковой ткани.

Заключение. Уровень ММП-1 в пределах 1,3–1,4 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности в программах ЭКО. Критерием субклинического поражения коллагенового матрикса в ФЖ считается уровень ММП-1 6,1 нг/мл и выше; он может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор исхода ЭКО. Уровень ТИМП-1 в пределах 2400–2450 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности в программах ЭКО. Вероятность отрицательного исхода ЭКО – в пределах 1500–2300 нг/мл (неспособность при данных показателях нивелировать эффекты ММП-1), в то время как уровень 2696 нг/мл и выше при трубно-эндокринном генезе бесплодия отражает высокую степень фиброзно-склеротических изменений в яичниковой ткани и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор исхода ЭКО.

Ключевые слова: яичник, бесплодие, матриксная металлопротеиназа-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, соединительная ткань, фолликулогенез, экстракорпоральное оплодотворение

Для цитирования: Маринова О.А., Трубникова Л.И., Албутова М.Л. Прогностическое значение определения матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в фолликулярной жидкости у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения. Гинекология. 2021;23(6):542–547. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201133

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic value of determination of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in follicular fluid in patients in vitro fertilization programs

Olga A. Marinova[✉], Larisa I. Trubnikova, Marina L. Albutova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract

Aim. To determine the prognostic significance of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and tissue metalloproteinase-1 inhibitor (TIMP-1) in the follicular fluid (FF) in patients with infertility to improve the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs.

Materials and methods. A study of MMP-1 and TIMP-1 in the FF was conducted in 38 patients with infertility in IVF programs. According to the genesis of infertility, the patients were divided into 2 groups. The 1st (control) group included 20 patients with tubal-peritoneal infertility (code N97.1 according to the International Classification

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Маринова Ольга Анатольевна** – ст. преподаватель каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: mari5604@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3690-8881

Трубникова Лариса Игнатьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: trubnicova-li@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0720-0369

Албутова Марина Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: albutova.m@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8510-4930

[✉]**Olga A. Marinova** – Senior Lecturer, Ulyanovsk State University. E-mail: mari5604@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3690-8881

Larisa I. Trubnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: trubnicova-li@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0720-0369

Marina L. Albutova – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University. E-mail: albutova.m@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8510-4930

of Diseases of the 10th revision – ICD-10). The 2nd group (the main one) included 18 patients with tubal-endocrine infertility (ICD-10: N97.1, N97.0, N97.8). The choice of the ovulation stimulation protocol was made taking into account the anamnesis, previously applied protocols, control over the outcome and final result of IVF programs was developed: a protocol with gonadotropin-releasing hormone agonists was used in 20 patients, and a protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonists was used in 18 patients. The effectiveness of IVF programs was 26.3%, the frequency of live births was 26.3%. During the puncture of the follicles, FF was taken and the levels of MMP-1 and TIMP-1 were determined in it by the method of quantitative solid-phase enzyme immunoassay of the sandwich type on an automatic flatbed photometer MultiskanFC (2012). The obtained information was subjected to statistical analysis using the Statistica 10.0 application program.

Results. The level of MMP-1 and TIMP-1 in the FF is an individual indicator and is associated with clinical and anamnestic characteristics. The average level of MMP-1 is 4.9 ng/ml. With negative IVF outcomes, it was 6.1 ± 1.3 ng/ml, with positive outcomes – 1.4 ± 0.1 ng/ml. The content of MMP-1 in women with tubal-peritoneal infertility genesis of 7.9 ± 1.7 ng/ml indicates a residual inflammatory process in the follicle. The average level of TIMP-1 was 2462.2 ± 64.3 ng/ml. The indicator increases: with age (2535.0 ± 125.7 ng/ml), duration of infertility (2611.5 ± 126.7 ng/ml), due to surgical interventions on the reproductive organs (2800 ± 122.7 ng/ml) and in patients with tubal-endocrine genesis of infertility (2550 ± 126.7 ng/ml), which indicates fibrosclerotic changes in the follicles and ovarian tissue.

Conclusion. The level of MMP-1 in the range of 1.3–1.4 ng/ml should be considered a criterion for the successful onset of pregnancy in IVF programs. The criterion of subclinical damage to the collagen matrix in the FF is the level of MMP-1 6.1 ng/ml or higher; it can be considered as an unfavorable prognostic factor for the outcome of IVF. The level of TIMP-1 in the range of 2400–2450 ng/ml should be considered a criterion for the successful onset of pregnancy in IVF programs. The probability of a negative outcome of IVF is in the range of 1500–2300 ng/ml (inability to level the effects of MMP-1 with these indicators), while the level of 2696 ng/ml and higher in tubal-endocrine genesis of infertility reflects a high degree of fibrosclerotic changes in ovarian tissue and can be considered as an unfavorable prognostic factor of IVF outcome.

Keywords: ovary, infertility, matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, connective tissue, folliculogenesis, in vitro fertilization

For citation: Marinova OA, Trubnikova LI, Albutova ML. Prognostic value of determination of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in follicular fluid in patients in vitro fertilization programs. *Gynecology*. 2021;23(6):542–547. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201133

Введение

Матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) относится к семейству цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса [1–3]. Это интерстициальная коллагеназа 1-го типа, которая играет ключевую роль в обмене белков соединительной ткани и первой гидролизует спиральную область коллагена-1, который затем расщепляется другими видами ММП – желатиназами, стромелизинами. Кристаллическая структура всей молекулы ММП-1 была получена в 1995 г. [2, 4].

Основная биологическая роль ММП-1 заключается в удалении компонентов внеклеточного матрикса. В физиологических условиях процесс деградации внеклеточного матрикса обеспечивает ремоделирование ткани, поддержание архитектоники и гомеостаза, освобождение пространства для миграции клеток, тем самым обеспечивая процессы эмбриогенеза, имплантации эмбриона, роста и развития, заживления ран. Кроме того, ММП-1 регулирует действие ростовых факторов, сосудистого эндотелиального, эпителиального и инсулиноподобного факторов роста [2, 4–8]. ММП-1 синтезируется рядом клеток: фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками в виде профермента и секретируется в латентной форме. Активируется ММП-1 провоспалительными цитокинами и факторами роста. Активность в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ – ТИМП [1–3, 5–11].

ТИМП-1 – это растворимый фермент, который локализован во внеклеточном пространстве. Его молекулы включают 2 домена, содержащие по 3 дисульфидные связи. N-концевой домен отвечает за ингибирование ММП, а С-концевой взаимодействует с ферментами. ТИМП связываются и с про-ММП, и с активными ММП, ингибируя как автокаталитическую активацию латентных форм ММП, так и активные ферменты [1, 2, 5, 9–11].

Нарушение баланса в системе ММП-1/ТИМП-1 приводит к развитию патологических состояний, таких как неоплазия, воспаление, старение, изъязвление, метастазирование опухолей. Участие в развитии ММП-1 в воспалительных реакциях обусловлено активацией антимикробного белка продефензина. Провоспалительное действие этого белка проявляется уже при малых концентрациях путем индуцирования активности медиаторов воспаления – цитокинов (интерлейкинов-1 β , 4, 6, 8, фактора некроза опухоли α , интерферона γ и др.). Цитокины, гормональные и метаболические измене-

ния превращают профермент ММП-1 в активную форму. Повышенная экспрессия ММП-1 приводит к повреждению тканей и развитию воспаления [2–5, 7–10]. При повышении уровней ТИМП-1 происходит увеличение массы волокон коллагена. ТИМП-1 является биомаркером развития фиброзно-склеротических процессов. Повышенная экспрессия отражает тяжесть эндотелиальной дисфункции с выраженным иммунным воспалительным ответом [5, 7, 10, 11].

Таким образом, впервые проведенное исследование уровней ММП-1/ТИМП-1 у пациенток с бесплодием различного генеза и длительности откроет возможность более глубокого представления о внутриорганных яичниковых изменениях и раскроет истинную картину состояния органов репродуктивной системы пациенток с бесплодием, вступивших в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Это позволит сформировать новую концепцию, в результате которой фокус смещается в сторону рационального подхода, с учетом индивидуальных особенностей метаболических процессов организма и персонифицированного подхода к созданию новых терапевтических схем лечения бесплодия. Это, несомненно, повысит эффективность исходов лечения бесплодия, частоту наступления беременности в программах ЭКО и рождения здорового ребенка.

Цель исследования – определить прогностическую значимость ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости (ФЖ) у пациенток с бесплодием для повышения результативности программ ЭКО.

Материалы и методы

В исследование включены 38 пациенток с бесплодием за период 2013–2016 гг. в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии. Обследование пациенток проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи и включало сбор жалоб, анамнеза, данных о перенесенных заболеваниях, оперативных вмешательствах в прошлом, особенностях менструальной и репродуктивной функций, физикальный осмотр, гинекологическое и ректальное исследование, инструментальные методы исследования. В зависимости от генеза бесплодия пациентки были разделены на 2 группы: 1-я (контрольная) группа – 20 пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия; 2-я (основная) группа – 18 пациенток с трубно-эндокринным генезом бесплодия. Критерий включения в 1-ю группу – трубное бесплодие (код N97.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10).

Критерии включения во 2-ю группу: трубное бесплодие (МКБ-10: N97.1); бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (МКБ-10: N97.0); другие формы эндокринного бесплодия (МКБ-10: N97.8). Группы были однородны по своему составу. Критериями исключения стали: женское бесплодие (МКБ-10: N97) при наличии острого и подострого инфекционного, гинекологического и экстрагенитального заболевания в стадии обострения; наличие доброкачественных опухолей репродуктивной системы [кисты яичников, миома матки – узлы типов 1, 2, 3, 7 по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO)]; некоррегированные гормональные нарушения; злокачественные опухоли; пороки развития матки; тяжелые соматические заболевания.

Произведен выбор протокола стимуляции овуляции, разработан порядок контроля за исходом и конечным результатом ВРТ. Выбор режима лечения и схем стимуляции осуществлялся с учетом анамнеза пациентки, исхода предыдущих попыток ВРТ (не зависел от сформированных групп исследования). При использовании протоколов с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) у 20 пациенток применяли ежедневные подкожные инъекции аГнРГ по 0,1 мл в лютеиновую фазу предыдущего менструального цикла. При использовании протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ), примененного у 18 пациенток, вводили антГнРГ по 0,25 мг в 3-й день лечебного цикла и ежедневно до начала индукции овуляции. Стандартная стартовая доза гонадотропинов составляла 75–225 МЕ в зависимости от возраста пациентки, анамнеза болезни. Овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина составляла 10 000 МЕ. Через 36 ч после введения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина под контролем ультразвукового исследования проводились трансвагинальная пункция фолликулов и аспирация их содержимого. Осуществлен сравнительный анализ результативности программ ЭКО: у 10 женщин наступила беременность (6 женщин с трубно-перитонеальным, 4 – с трубно-эндокринным генезом бесплодия), у 28 женщин беременность не получена. Таким образом, результативность программы ЭКО составила 26,3%, процент живорождения – 26,3.

Во время пункции фолликулов забирали ФЖ, а затем методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» определяли содержание уровней ММП-1 и ТИМП-1. Концентрацию ММП-1 устанавливали с помощью набора Matrix metalloproteinase-1 ELISA AbFrontier при диапазоне измерения 0,08–10 нг/мл, а ТИМП-1 – с использованием наборов eBioscience (Bender MedSystems, USA) при диапазоне измерения 0,06–10 нг/мл. Иммуноферментный анализ проводили на автоматическом планшетном фотометре MultiskanFC (2012).

Образованная в ходе исследования база данных размещена в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10. Полученная информация подвергалась статистическому анализу с помощью прикладной программы Statistica 10.0. В начале анализа данных сформированы вариационные ряды по абсолютным числам, вычислены средние величины (M) и средняя арифметическая (m), достоверность проверена с помощью критерия Стьюдента (t). Определен размах вариации (R) – разность между минимальным и максимальным значениями признака. Для сравнения 2 относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использовался точный критерий Фишера (F). Статистически значимым уровнем считался $p < 0,05$. Для поиска межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни (U). Для значимости различий между относительны-

ми признаками применялся критерий Пирсона (χ^2). Связь явлений, одно из которых входит в число причин, воздействующих на эти явления, выражали с помощью корреляции (r) и коэффициента корреляции (β). Относительный риск (OR) и его 95% доверительный интервал ($ДИ$) использовали для оценки отношения частоты исходов среди исследуемых. Для определения статистических линейных и нелинейных взаимосвязей выбранных параметров использовали уравнение парной и множественной регрессии. Качество модели проверено с помощью регрессионного анализа с пошаговым включением указанных факторов; коэффициента детерминации (R^2), описывающего связь между зависимой и независимой переменными; коэффициента множественной регрессии (b), показывающего, на какую величину в среднем изменится результативный признак при увеличении на единицу измерения; оценки силы между фактором и исходом с помощью коэффициента сопряженности Пирсона (C); коэффициента эластичности (ϵ), характеризующего процентное изменение результата от начальной величины при изменении определенного фактора; расчета средней ошибки аппроксимации (среднее относительное отклонение расчетных значений от фактических: построенное уравнение регрессии считается удовлетворительным, если полученное значение не превышает 10–12%).

Результаты

Возраст пациенток колебался от 27 до 36 лет, в среднем составил $31,03 \pm 0,37$ года. В городе проживали 97% пациенток, 66% имели высшее образование, у 78% женщин зарегистрирован 1-й брак. Соматический анамнез был отягощен у каждой женщины, причем у пациенток основной группы с эндокринными нарушениями чаще имело место поражение нескольких органов эндокринной системы, что существенно отягощало течение бесплодия. Так, гиперпролактинемия диагностировалась в 32% случаев, синдром поликистозных яичников и гирсутизм – в 22%. У 18% пациенток обнаруживались при ультразвуковом исследовании структурные изменения щитовидной железы, а у 8% имелось нарушение функции щитовидной железы, чаще по типу гипотиреоза. Из общего числа пациенток, страдающих ожирением (47%), большую долю (32%) составили женщины с трубно-эндокринным генезом бесплодия. Из соматических заболеваний выявлены: вегетососудистая дистония – в 33% случаев, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта – в 23%, заболевания почек и мочевыделительной системы – в 15%.

Возраст менархе у пациенток в среднем составил $13,3 \pm 0,21$ года. У 63% женщин отмечались нарушения менструальной функции, причем только в 3,5% случаев нарушения были с менархе по типу ановуляторных дисфункциональных маточных кровотечений (пациентки основной группы). У остальных 59,5% достоверных различий в сравниваемых группах по характеру менструальной функции не получено, и существенное число нарушений (37,2%) приходилось на дисменорею, меноррагию (21,1%), причинами которых могут быть не только функциональные расстройства, но и структурные изменения миометрия, такие как эндометриоз (23,9%), миома матки (12,9%). Гипоменорея в 1,2% случаев может быть следствием перенесенных эндометритов (40,1%) с развитием склеро-фиброзных изменений эндометрия (1,2%).

Длительность бесплодия составила в среднем $3,24 \pm 0,39$ года, причем у 47% пациенток было первичное бесплодие, у 53% – вторичное. У 13% женщин с вторичным бесплодием предыдущие беременности завершились родами, у остальных (87%) беременности закончились с осложнениями (эктопическая, замершая, самопроизвольные выкидыши, медицинские аборты).

Таблица 1. Средние уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ**Table 1. Average levels of MMP-1 and TIMP-1 in the follicular fluid (FF)**

Показатель, нг/мл	ММП-1 (n=38)	ТИМП-1 (n=38)
Среднее (M±m)	4,9±1,0	2462,2±64,3
Диапазон	1,02–24,5	1700–3000
Медиана (Me)	1,7	2500

Все пациентки в анамнезе имели 1 или несколько очагов хронического воспалительного процесса органов малого таза. Почти с равной частотой регистрировались воспалительные заболевания матки (21–26%), придатков (32–34%) и шейки матки (16–21%); 16% пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия перенесли тазовый перитонит. В анамнезе почти у каждой женщины были инфекции, передаваемые половым путем (1,2–1,3 заболевания на пациентку в каждой группе), у 21% пациенток – эндометриоз, у 5% – миома матки, у 26% в разные годы отмечались гиперпластические процессы эндометрия. Эти пациентки в течение длительного времени проходили лечебно-реабилитационные мероприятия и гормональную коррекцию по восстановлению репродуктивной функции.

У 28 (74%) женщин с отрицательным исходом ЭКО было 48 случаев оперативного вмешательства на репродуктивных органах, т.е. по 2 на каждую женщину.

Оперативные вмешательства снижают шансы на наступление самостоятельной беременности, а отсутствие их в анамнезе можно рассматривать как хороший прогностический фактор успешности проведения программ ЭКО. Так, 10 (26,3%) из 38 пациенток с положительными исходами ЭКО не имели в анамнезе оперативных вмешательств (6 пациенток с трубно-перитонеальным и 4 – с трубно-эндокринным генезом бесплодия).

У пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия было в 2 раза больше оперативных вмешательств на маточных трубах (75%). Хронические воспалительные процессы, приводящие к развитию гидросальпинксов (16%), спаечного процесса и, как следствие, внематочной беременности (32%) в дальнейшем, требовали в конечном итоге проведения тубэктомий. Кроме того, зачастую пациентке необходимо было провести повторные вмешательства – реконструктивные операции на маточных трубах (стоматопластика – 45%) с последующей тубэктомией.

У пациенток с трубно-эндокринным генезом бесплодия было достоверно выше число оперативных вмешательств на яичниках (63,1%). В 4 (1,6%) случаях овариоэктомия производилась при наличии доброкачественных опухолей дермоидные кисты – в 2 случаях, тератомы – в 1, цистаденома – в 1). Операции по поводу наружного генитального эндометриоза проводились в 24,2% случаев, консервативная миомэктомия – в 16,8%. Чаще всего необходимо было таким пациенткам провести операцию на нескольких репродуктивных органах (72%) – на яичнике и матке (резекция яичников по поводу кист – 26%, консервативная миомэктомия – 5,3%).

У 42% женщин проводилась внутриматочная хирургия по поводу полипов эндометрия и гиперпластических процессов эндометрия.

При применении протоколов с аГнРГ и антГнРГ у пациенток программ ЭКО различий не получено. Частота наступления беременности составила 26,3%, частота живорождения – 26,3%.

При определении показателей ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ были выявлены некоторые закономерности (табл. 1).

Средний уровень ММП-1 в ФЖ составил 4,9±1,0 нг/мл. С возрастом уровень ММП-1 снижается и у женщин после

Таблица 2. Уровни ММП-1, ТИМП-1 в ФЖ в зависимости от генеза бесплодия**Table 2. Levels of MMP-1, TIMP-1 in the FF, depending on the genesis of infertility**

Показатель, нг/мл	Группа 1 – трубно-перитонеальное бесплодие (n=20)	Группа 2 – трубно-эндокринное бесплодие (n=18)	t; p
ММП-1	7,9±1,7	1,5±0,1	3,76*, <0,005
Диапазон ММП-1	1,26–24,5	1,02–1,96	
ТИМП-1	2365,8±94,9	2696,4±87,8	2,56*, <0,005
Диапазон ТИМП-1	1700–3000	2000–3000	

*Здесь и в табл. 3: имеются статистически значимые различия в сравниваемых группах $p < 0,005$.

30 лет составляет 2,51±1,61 нг/мл ($t=2,07$; $p < 0,01$). Однако при длительном бесплодии установлена четкая тенденция к повышению ММП-1: менее 4 лет – 2,79±0,52 нг/мл, более 4 лет – 6,9±2,3 нг/мл ($t=2,31$; $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа между уровнем ММП-1, длительностью бесплодия и исходами ЭКО выявлена прямая корреляционная связь: при положительных исходах ЭКО $r=0,12$, 95% ДИ 2,16–5,63; при отрицательных исходах $r=0,26$, 95% ДИ 2,1–9,61; $F=2,22$; $p < 0,05$.

Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составил 2462,2±64,3 нг/мл. С возрастом уровень ТИМП-1 повышается: в 25–30 лет он составляет 2137,5±139,7 нг/мл; в 31–36 лет – 2535±125,7 нг/мл; $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа между уровнем ТИМП-1, возрастом и исходами ЭКО: при положительных исходах ЭКО $r=0,64$, 95% ДИ 1984,77–3035,23; $F=0,24$; $p < 0,05$; при отрицательных исходах $r=0,14$, 95% ДИ 1367,42–3258,3; $F=0,58$; $p < 0,05$.

С длительностью бесплодия уровень ТИМП-1 повышается: менее 4 лет – 2276,8±70,7 нг/мл; более 4 лет – 2611,5±126,7 нг/мл, $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа между уровнем ТИМП-1, длительностью бесплодия и исходами ЭКО получены показатели: при положительных исходах ЭКО $r=0,015$, 95% ДИ 1534,51–3158,22; при отрицательных исходах $r=0,14$, 95% ДИ 1440,84–3308,82; $F=0,36$; $p < 0,05$.

При определении корреляционного анализа связи между ММП-1 и ТИМП-1 использовалось уравнение парной линейной регрессии. Отмечены значимые корреляционные зависимости между ММП-1 и ТИМП-1: $r=-0,14$, 95% ДИ 3,34–3,41. Корреляционная зависимость для ММП-1 определяется в пределах 4–9,67 нг/мл, для ТИМП – 2388 нг/мл. Связь обратная, т.е. уровень ТИМП-1 в ФЖ обеспечивает стабильность системы ММП-1/ТИМП-1. Качество уравнения регрессии проверено: $F=0,89$, $p < 0,05$; $R^2=0,024$; средняя ошибка аппроксимации составила 12% (построенное уравнение регрессии считается удовлетворительным при 10–12%).

Таким образом, уровень ТИМП-1 играет факторную роль в системе ММП-1 и в значительной степени нивелирует неблагоприятное действие ММП-1 на клеточные процессы в яичниках. При длительных патологических процессах с участием ТИМП-1 происходит склерозирование стромы яичников, нарушение фолликулогенеза, что оказывает влияние на исход лечения бесплодия.

Характерен большой размах индивидуальных показателей ММП-1 – от 1,02 до 24,5 нг/мл, что указывает на зависимость концентрации ММП-1 от факторов, характеризующих патогенез бесплодия (табл. 2).

Содержание ММП-1 у женщин в контрольной группе достоверно выше, чем в основной. У пациенток контрольной

Таблица 3. Уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ у пациенток с разными исходами ВРТ**Table 3. Levels of MMP-1 and TIMP-1 in the FF in patients with different in vitro fertilization (IVF) outcomes**

Показатель, нг/мл	Средние показатели, М±m	Положительный исход ВРТ (n=10)	Отрицательный исход ВРТ (n=28)	t; p
ММП-1	4,9±1,0	1,4±0,1	6,1±1,3	3,60*; <0,005
ТИМП-1	2462,2±64,3	2510,0±135,8	2445,2±78,1	0,41; 0,682

Таблица 4. Параметры модели прогноза отрицательного результата ЭКО у пациенток и сравнения частот с помощью критерия χ^2 **Table 4. Parameters of the model for predicting a negative IVF result in patients and comparing frequencies using the criterion χ^2**

	Б-	F ($p<0,05^*$)	ОР (95% ДИ)	χ^2	C
ММП-1 6,1 нг/мл и выше	10	0,00002*	1,37 (1,25–1,49)	25,12	***
ТИМП-1 2500 нг/мл и выше	18	0,00	1,44 (1,29–1,59)	35,94	***

Примечание. Б- (n=28) – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ЭКО; * $p<0,05$: если значение точного F-критерия меньше критического, делается вывод о статистически значимых отличиях частоты отрицательного исхода ЭКО от воздействия фактора риска; значения C: ***связь сильная.

группы R=23,24, 95% ДИ 1,634–11,277. У пациенток основной группы R=0,94, 95% ДИ 0,54–2,18.

При проведении корреляционной связи между уровнем ММП-1 при воспалительном генезе и смешанном генезе бесплодия различия оказались существенными: U=44; $r=0,26$, 95% ДИ 1,382–19,424. Таким образом, уровень ММП-1 достоверно выше при трубно-перитонеальном генезе бесплодия ($t=3,76$; $p<0,05$).

Содержание ТИМП-1, наоборот, имеет статистически значимое преобладание у пациенток основной группы, с многофакторным генезом бесплодия. У пациенток контрольной группы R=1300, 95% ДИ 966,57–3480,94. У пациенток основной группы R=1000, 95% ДИ 1015,09–4057,13. Таким образом, уровень ТИМП-1 достоверно выше при смешанном генезе бесплодия ($t=2,56$; $p<0,05$).

У пациенток выявлены значительные различия содержания ММП-1 в ФЖ при различных исходах ВРТ (табл. 3).

Таким образом, уровень ММП-1 оказался достоверно выше при отрицательных исходах ЭКО: R=23,14, 95% ДИ 2,49–8,63. Уровень ММП-1 при положительных исходах ЭКО составил: R=0,64, 95% ДИ 0,13–2,56. Таким образом, низкий уровень ММП-1 достоверно влияет на исходы ЭКО ($t=3,60$; $p<0,05$), и уровень ММП-1 в пределах 1,3–1,4 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности в программах ЭКО.

Уровень ТИМП-1 при положительных исходах составил: R=0,015, 95% ДИ 1534,51–3158,22; при отрицательных исходах – R=0,14, 95% ДИ 1440,84–3308,82. Уровень ТИМП-1 в пределах 2400–2450 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности в программах ЭКО, при уровне в пределах 1500–2300 нг/мл следует рассматривать вероятность отрицательного исхода (неспособностью при данных показателях нивелировать эффекты ММП-1). Уровень же 2696 нг/мл и выше при смешанном генезе бесплодия отражает высокую степень фиброзно-склеротических изменений в яичниковой ткани.

Оценка влияния патологических уровней ММП-1 и ТИМП-1 проводилась с помощью точного F-критерия, ОР и его 95% ДИ и оценена с помощью критерия χ^2 (сила связи между фактором и исходом ЭКО); табл. 4.

С помощью регрессионного анализа с пошаговым включением исследованных факторов проанализировано возможное развитие отрицательного исхода ЭКО через интегральные показатели: возраст (старше 35 лет), длительность бесплодия (свыше 4 лет), уровень ММП-1 – 6,1 нг/мл и выше, уровень ТИМП-1 – 2500 нг/мл и выше, повторные попытки ЭКО. В результате были выявлены только 2 фактора, влияющие на отрицательный исход ЭКО, – уровень ММП-1

Таблица 5. Предиктор отрицательного прогноза ЭКО (регрессионный анализ с пошаговым включением указанных факторов)**Table 5. Predictor of negative IVF prognosis (regression analysis with step-by-step inclusion of the above factors)**

Показатели	β	F	R	R ²	p
Предикторы отрицательного исхода ЭКО по 2 факторам	0,6574	0,0143	0,84	0,706	0,021

(6,1 нг/мл и выше) и уровень ТИМП-1 (2500 нг/мл и выше); табл. 5.

Заключение

Полученные клинические и лабораторные результаты позволили собрать убедительные данные, свидетельствующие о биологической значимости системы ММП-1/ТИМП-1 в развитии бесплодия. Средний уровень ММП-1 в ФЖ составил 4,9 нг/мл. При увеличении длительности бесплодия уровень ММП-1 достоверно возрастал и при отрицательных исходах составил в среднем 6,1 нг/мл. При трубно-перитонеальном генезе бесплодия средний уровень ММП-1 составил 7,9 нг/мл. Уровень ММП-1 в пределах 1,3–1,4 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности.

Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составил 2462 нг/мл. Уровень ТИМП-1 зависит от длительности бесплодия и влияет на результативность программ ВРТ. Данный уровень продемонстрировал свою важную роль в системе матричных металлопротеиназ ($p<0,05$), поскольку он в значительной степени нивелирует неблагоприятное действие ММП-1 на клеточные процессы в яичниках. Уровень ТИМП-1 достоверно выше при трубно-эндокринном генезе бесплодия ($p<0,05$), при показателях 2696 нг/мл и выше он отражает высокую степень фиброзно-склеротических изменений в яичниковой ткани и ассоциируется с отрицательным исходом восстановления репродукции. Уровень ТИМП-1 в пределах 2400–2450 нг/мл следует считать критерием успешного наступления беременности в программах ЭКО.

Полученные данные позволят создать схему патогенетически обоснованного лечения, направленную на коррекцию образования коллагена, особенно при наличии воспалительных, дисгормональных, иммунодефицитных состояний в репродуктивных органах, а также при системных заболеваниях. Проведение метаболической терапии позволит нивелировать неблагоприятное влияние развития патологического склерозирования при высоких концентрациях ТИМП-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Этическое одобрение. Все процедуры, проводимые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 г. и ее более поздним поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Для этого вида обучения формального согласия не требуется.

Ethical approval. All procedures carried out in research involving people have met the ethical standards of the institutional and/or national research committee, as well as the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments or comparable ethical standards. No formal consent is required for this type of training.

Литература/References

1. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266-79 [Shadrina AS, Plieva IZ, Kushlinskii DN, et al. Klassifikatsiia, regulatsiia aktivnosti, geneticheskii polimorfizm matriksnykh metalloproteinaz v norme i pri patologii. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2017;45(4):266-79 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
2. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:11-22 [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matriksnye metalloproteinazy, ikh vzaimosv'яз' s sistemoi tsitokinov, diagnosticheskii i prognosticheskii potentsial. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016;2:11-22 (in Russian)]. DOI:10.14427/jipai.2016.2.11
3. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеазы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование Сибири*. 2010;5:7 [Poteriaeva ON. Matriksnye metalloproteazy: stroenie, regulatsiia, rol' v razvitii patologicheskikh sostoianii (obzor literatury). *Meditsina i obrazovanie Sibiri*. 2010;5:7 (in Russian)]. DOI:10.1189/jlb.0607338
4. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;1:113-25 [Iarmolinskaia MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matriksnye metalloproteinazy i ingibitory: klassifikatsiia, mekhanizm deistviia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012;1:113-25 (in Russian)].
5. Zhou HY, Wong AS. Activation of p70S6K induces expression of matrix metalloproteinase 9 associated with hepatocyte growth factor-mediated invasion in human ovarian cancer cells. *Endocrinology*. 2006;147(5):2557-66.
6. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005;46(5):1129-34.
7. Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Маринова О.А., Аввакумова Т.В. Клиническая значимость уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при различных исходах ВРТ. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;4:59-68 [Trubnikova LI, Tadzhieva VD, Marinova OA, Avvakumova TV. Klinicheskaiia znachimost' urovnei MMP-1 i TIMP-1 v follikuliarnoi zhidkosti pri razlichnykh iskhodakh VRT. *Ul'ianovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017;4:59-68 (in Russian)].
8. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких. *Наука молодых*. 2015;1:106-15 [Mikheev AV, Baskevich MA. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v razvitii zabolevanii legkikh. *Nauka molodykh*. 2015;1:106-15 (in Russian)].
9. Рогова Л.Н., Шестерина Н.В., Замечник Т.В., Фастов И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;2:86-9 [Rogova LN, Shesterina NV, Zamechnik TV, Fastov IA. Matriksnye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh (obzor). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2011;2:86-9 (in Russian)].
10. Webster NL, Crowe SM. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages, and their potential role in HIV-related diseases. *J Leukoc Biol*. 2006;80(5):1-15.
11. Тепляков А.Т., Адриянова А.В., Пушникова Е.Ю., и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(2):28-34 [Teplakov AT, Adriyanova AV, Pushnikova EU, et al. Tkanevoi ingibitor matriksnykh metalloproteinaz-1 (TIMP-1) kak nezavisimyi marker ishemicheskogo remodelirovaniia miokarda pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2014;29(2):28-34 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Роль мутаций генов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути в снижении овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с глубоким инфильтративным эндометриозом

О.А. Мелкозерова[✉], Е.О. Окулова, А.А. Михельсон, Т.Б. Третьякова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние глубокого инфильтративного эндометриоза на состояние овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста, а также оценить спектр мутаций в гене *PIK3CA* среди больных с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы. В основную группу исследования вошли 50 пациенток репродуктивного возраста с глубоким инфильтративным эндометриозом, у 18 из которых это заболевание сочеталось с эндометриозами яичников. В группу сравнения включили 25 женщин репродуктивного возраста, которым выполнили лапароскопическую метропластику несостоятельного рубца на матке после операции кесарева сечения. У всех больных проводились определение уровня антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в крови методом иммуноферментного анализа, а также подсчет количества антральных фолликулов в яичниках при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. Поиск активирующих мутаций гена *PIK3CA* осуществлялся методом секвенирования ДНК нового поколения в образцах тканей эндометриом яичников у пациенток с сочетанием инфильтративного эндометриоза и эндометриоидных кист яичников ($n=18$), а также в биоптатах здоровой ткани яичника у всех женщин основной группы ($n=50$) и группы сравнения ($n=25$).

Результаты. При оценке состояния овариального резерва у пациенток 2 групп выявлено, что уровень антимюллерова гормона у больных с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза составил $2,6 \pm 2,2$ нг/мл, тогда как в группе сравнения – $3,6 \pm 3,5$ нг/мл, однако разница не достигла статистической значимости $p>0,05$. Количество антральных фолликулов по данным трансвагинального ультразвукового исследования значительно ниже в основной группе ($8,5 \pm 4,5$), чем в группе сравнения ($12,2 \pm 4,1$), $p=0,001$. Данная разница являлась статистически значимой как для пациенток с наличием эндометриом яичников ($6,0 \pm 4,2$, $p<0,001$), так и без заболевания ($9,8 \pm 4,2$, $p=0,04$). Исследование не выявило мутаций гена *PIK3CA* в образцах тканей эндометриом яичников у пациенток с сочетанием инфильтративного эндометриоза и эндометриоидных кист яичников, а также ни в одном из биоптатов здоровой ткани яичника у женщин основной группы и группы сравнения методом секвенирования ДНК нового поколения.

Заключение. Наличие глубокого инфильтративного эндометриоза ассоциировано со снижением овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста независимо от наличия эндометриоидного поражения яичников. Необходимы популяционные исследования для выявления мутаций данного гена при эндометриозе, а также других генов, кодирующих белки-регуляторы антиапоптогического сигнального пути PI3K/AKT/mTOR с целью выявления механизма истощения овариального резерва при инфильтративной форме наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: бесплодие, глубокий инфильтративный эндометриоз, овариальный резерв, эндометриома яичника

Для цитирования: Мелкозерова О.А., Окулова Е.О., Михельсон А.А., Третьякова Т.Б. Роль мутаций генов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути в снижении овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с глубоким инфильтративным эндометриозом. Гинекология. 2021;23(6):548–553. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201012

ORIGINAL ARTICLE

The role of mutations in the PI3K/AKT/mTOR signal pathway in decreasing ovarian reserve in reproductive patients with deep infiltrative endometriosis

Oxana A. Melkozerova[✉], Ekaterina O. Okulova, Anna A. Mikhelson, Tatyana B. Tretyakova

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of deep infiltrative endometriosis on the state of the ovarian reserve in patients of reproductive age, as well as to evaluate the spectrum of mutations in the *PIK3CA* gene among patients with infiltrative form of external genital endometriosis.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мелкозерова Оксана Александровна – д-р мед. наук, зам. дир. Института по науке ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». ORCID: 0000-0002-4090-0578

Окулова Екатерина Олеговна – аспирант, мл. науч. сотр. отд-ния сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: cat93_07@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3035-2862

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния сохранения репродуктивной функции, зав. отд-нием гинекологии ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Третьякова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. биохимических методов исследования с группой генетики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: tbtretyakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5715-7514

[✉]Oxana A. Melkozerova – D. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. ORCID: 0000-0002-4090-0578

Ekaterina O. Okulova – Graduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: cat93_07@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3035-2862

Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Tatyana B. Tretyakova – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: tbtretyakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5715-7514

Materials and methods. The main group of the study included 50 patients of reproductive age with deep infiltrative endometriosis, in 18 of whom deep infiltrative endometriosis was combined with ovarian endometriomas. The comparison group included 25 patients of reproductive age who underwent laparoscopic metroplasty of an inconsistent uterine scar from a cesarean section. All patients underwent determination of the level of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and estradiol in the blood by enzyme immunoassay, as well as counting the number of antral follicles in the ovaries during transvaginal ultrasound examination. The search for activating mutations of the *PIK3CA* gene was carried out by sequencing a new generation of DNA in tissue samples of ovarian endometriomas in patients with a combination of infiltrative endometriosis and endometrioid ovarian cysts ($n=18$), as well as in biopsies of healthy ovarian tissue in all patients of the main group ($n=50$) and comparison groups ($n=25$).

Results. When assessing the state of the ovarian reserve in the patients of the two groups, it was found that the anti-Müllerian hormone level in the patient with the infiltration form of external genital endometriosis was 2.6 ± 2.2 ng/ml, while in the comparison group it was 3.6 ± 3.5 ng/ml, however, the difference did not reach statistical significance, $p > 0.05$. The number of antral follicles according to transvaginal ultrasound was significantly lower in the main group (8.5 ± 4.5) than in the comparison group (12.2 ± 4.1), $p = 0.001$. This difference was statistically significant both for patients with ovarian endometriomas (6.0 ± 4.2 , $p < 0.001$) and for patients without ovarian endometriomas (9.8 ± 4.2 , $p = 0.04$). Our study did not reveal *PIK3CA* gene mutations in any of the ovarian endometrioma tissue samples from patients with a combination of infiltrative endometriosis and endometrioid ovarian cysts, as well as in none of the healthy ovarian tissue biopsies from patients of the main group and the comparison group using the new generation DNA sequencing method.

Conclusion. The presence of deep infiltrative endometriosis is associated with a decrease in ovarian reserve in patients of reproductive age, regardless of the presence of endometrioid ovarian lesions. Population studies are needed to identify mutations of this gene in endometriosis, as well as to study mutations of other genes encoding proteins regulating the antiapoptotic signaling pathway PI3K/AKT/mTOR, to identify the mechanism of ovarian reserve depletion in infiltrative form of external genital endometriosis.

Keywords: infertility, deep infiltrative endometriosis, ovarian reserve, ovarian endometrioma

For citation: Melkozerova OA, Okulova EO, Mikhelson AA, Tretyakova TB. The role of mutations in the PI3K/AKT/mTOR signal pathway in decreasing ovarian reserve in reproductive patients with deep infiltrative endometriosis. Gynecology. 2021;23(6):548–553. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201012

Введение

Эндометриоз, по данным различных авторов, выявляется у 5–15% женщин репродуктивного возраста. Одна из наиболее частых причин обращения больных эндометриозом за врачебной помощью – бесплодие, которым страдают от 25 до 50% пациенток с данным заболеванием. Точная патофизиология бесплодия при эндометриозе не установлена, предполагается многофакторное воздействие генетически и морфологически измененной эндометриоидной ткани на органы репродуктивной системы [1–5].

Среди разнообразных факторов, определяющих бесплодие или субфертильность у женщин, наиболее важным является истощение пула остаточных фолликулов яичника [6].

Недавние исследования подтверждают снижение овариального резерва у пациенток с генитальным эндометриозом независимо от локализации эндометриоидных гетеротопий [7–10].

Механизм снижения овариального резерва при глубоком инфильтративном эндометриозе до настоящего времени не установлен. Учитывая, что эндометриоз – пролиферативное заболевание, характерными чертами которого являются способность к инфильтративному росту, отсутствие выраженной капсулы вокруг эндометриоидного очага, прорастание в соседние органы, можно предположить повышенную антиапоптотическую активность эктопического эндометрия при данном заболевании. В последние годы активно изучается влияние регуляторов апоптоза на изменение овариального резерва при наружном генитальном эндометриозе.

Изучается роль антиапоптотического киназного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в регуляции овариального резерва. Это один из универсальных внутриклеточных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, который отвечает за уход от апоптоза, рост и пролиферацию клеток. Данный сигнальный путь играет значимую роль в прогрессировании эндометриоза, активируя пролиферацию и подавляя апоптоз эндометриоидных клеток [11].

Исследования мутаций гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую субъединицу фермента фосфатидилинозитол-3-киназы, нашли свое широкое применение в области онкологии, и в настоящее время мало изучена роль мутаций данного гена при эндометриозе.

Цель исследования – изучить влияние глубокого инфильтративного эндометриоза на состояние овариального

резерва у пациенток репродуктивного возраста, а также оценить спектр мутаций в гене *PIK3CA* среди женщин с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, включившее 75 пациенток репродуктивного возраста, проходивших лечение на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» в период с 2019 по 2020 г. Основную группу составили 50 женщин репродуктивного возраста с глубоким инфильтративным эндометриозом, у 18 из которых это заболевание сочеталось с эндометриомами яичников. Хирургическое лечение пациенток основной группы осуществлялось лапароскопическим доступом и заключалось в максимальном иссечении эндометриоидных инфильтратов в пределах здоровых тканей малого таза и удалении эндометриом яичников путем энуклеации псевдокапсулы эндометриом с точечной прецизионной биполярной коагуляцией сосудов ложа. У всех больных, вошедших в основную группу, диагноз верифицирован гистологически.

В группу сравнения вошли 25 пациенток репродуктивного возраста, которым выполнили лапароскопическую метропластику по поводу несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения за исключением пациенток с эндометриозом несостоятельного рубца на матке.

Все участники настоящего исследования подписали письменное информированное согласие на участие в нем. Предварительно протокол исследования обсудили и согласовали на локальном этическом комитете.

Проведен анализ соматического и гинекологического анамнеза, менструальной и репродуктивной функций, а также особенностей клинической картины заболевания у пациенток обеих групп.

С целью оценки состояния овариального резерва у пациенток двух групп проводилось определение уровня антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола (E_2) в крови методом иммуноферментного анализа на 2–5-й день менструального цикла, а также подсчет количества антральных фолликулов в яичниках при трансвагинальном ультразвуковом исследовании в раннюю фолликулярную фазу.

Поиск мутаций гена *PIK3CA* осуществлялся в образцах тканей эндометриом яичников у пациенток с сочетанием инфильтративного эндометриоза и эндометриоидных

кист яичников ($n=18$), а также в биоптатах здоровой ткани яичника у всех женщин основной группы ($n=50$) и группы сравнения ($n=25$). Изучали наиболее часто описанные в литературе активирующие мутации гена *PIK3CA*: с.1624G>A (p.E542K), с.1625A>G (p.E542G), с.1625A>T (p.E542V), с.1633G>A (p.E545K), с.1634A>G (p.E545G), с.1635G>T (p.E545D), с.1636C>G (p.Q546E), с.1636C>A (p.Q546K), с.1637A>C (p.Q546P), с.1637A>G (p.Q546R), с.3139C>T (p.H1047Y), с.3140A>T (p.H1047L), с.3140A>G (p.H1047R).

Геномная ДНК выделена из образцов тканей с использованием набора MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью MagNA Pure LC 2.0 Instrument (Roche Diagnostics, Швейцария). В дальнейшем проведены этапы подготовки проб перед NGS (next-generation sequencing – высокопроизводительное параллельное секвенирование) и собственно NGS на секваторе MiSeq (Illumina, США) в соответствии со стандартными протоколами. Анализ качества полученных данных проводили с помощью программных обеспечений DNA Sequence Assembler (Heracle BioSoft S.R.L., Румыния) и BWA-0.7.13 (Li H., Durbin R., Великобритания). Выравнивание на геном человека, а также сборку последовательности из прочтений осуществляли с использованием программы BLAST (National Library of Medicine, США). Анализ подготовленных данных проводили с помощью программного обеспечения MEGA v.7.0 (Япония).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ, Excel, SPSS Statistics 22.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, при проверке статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий использовали критерий Стьюдента, в остальных случаях хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток сопоставим и составил $33\pm 5,14$ года в основной группе и $33\pm 3,61$ в группе сравнения ($p>0,05$). При исследовании антропометрических данных женщин в группах наблюдения достоверных отличий не выявлено, средний индекс массы тела пациенток основной группы – $22,27\pm 3,73$ кг/м², группы сравнения – $23,46\pm 3,90$ кг/м², $p>0,05$.

Большинство больных из основной группы (84%) имели высшее образование, что статистически значимо выше группы сравнения (52%), $p=0,004$. Пациентки 2 групп сравнимы по характеру сопутствующей соматической патологии. Частота курения среди женщин составила 8,0% в каждой группе, $p>0,05$.

Возраст менархе, продолжительность менструального цикла и продолжительность менструального кровотечения сопоставимы в группах, $p>0,05$. Болезненный характер менструаций наблюдался более чем у 1/2 участниц основной группы (52%), что было значимо выше, чем у пациенток группы сравнения (16%), $p=0,003$. Нарушение менструального цикла отмечали 16% женщин с эндометриозом и 72% с несостоятельностью рубца на матке от операции кесарева сечения ($p<0,001$), что объясняется характером патологии.

Средний возраст начала половой жизни также сравним в группах ($p>0,05$). Отсутствовали статистические различия по частоте использования комбинированных оральных контрацептивов в группах ($p>0,05$).

Хотя бы одни роды в анамнезе имели 24% пациенток основной группы и 100% женщин группы сравнения

($p<0,001$), что связано с отбором в данную группу участниц исследования с анамнезом оперативного родоразрешения. Отсутствовали значимые различия по частоте встречаемости медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей у пациенток обеих групп ($p>0,05$).

Частота бесплодия значимо выше у больных эндометриозом и составила 42% против 16% в группе сравнения ($p=0,025$). При этом отмечается преобладание первичного бесплодия (76%) над вторичным (24%) среди пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием.

При оценке гинекологического анамнеза определили, что эктопия шейки матки отмечалась у 20% женщин основной группы, тогда как у пациенток группы сравнения это заболевание не выявили ($p=0,017$). У 12% больных инфильтративный эндометриоз сочетался с врожденными пороками развития внутренних половых органов, у пациенток группы сравнения врожденных пороков развития половых органов не отмечалось ($p=0,071$). Миома матки встречалась несколько чаще в основной группе (34%), чем в группе сравнения (20%), однако разница не была статистически значимой ($p>0,05$). Также не обнаружено достоверных различий по частоте встречаемости других гинекологических заболеваний в 2 группах.

В основной группе 22% пациенток перенесли хирургическое лечение эндометриозом яичников в анамнезе в среднем $4,5\pm 1,07$ года назад. Хирургическое иссечение очагов эндометриоза испытали 12% женщин основной группы в среднем $2,7\pm 1,43$ года назад. При оценке анамнеза других гинекологических операций значимых различий в 2 группах не выявлено.

Пациентки с наличием глубокого инфильтративного эндометриоза чаще страдали хронической тазовой болью (82%), чем пациентки группы сравнения (16%); $p<0,001$. Диспареуния также отмечалась чаще в основной группе (30%), чем в группе сравнения (8%); $p=0,032$. Дисхезию и дизурию обнаружили у 4% пациенток основной группы, у женщин из группы сравнения данных симптомов не наблюдалось ($p>0,05$).

При оценке состояния овариального резерва у пациенток 2 групп выявили, что уровень АМГ у больных с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза составил $2,6\pm 2,2$ нг/мл, тогда как в группе сравнения – $3,6\pm 3,5$ нг/мл, однако разница не достигла статистической значимости ($p>0,05$). У пациенток раннего репродуктивного возраста (до 35 лет) разница в среднем уровне АМГ между двумя группами была более выраженной и составила $1,5$ нг/мл ($2,8\pm 2,1$ нг/мл в основной группе, $4,3\pm 4,0$ нг/мл в группе сравнения), однако статистической значимости также не достигла ($p>0,05$). Стоит отметить, что не выявили статистически значимой разницы в уровне АМГ у пациенток с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза, сочетающегося с эндометриозом яичников ($2,4\pm 1,9$ нг/мл) и не объединенного с поражением яичников ($2,7\pm 2,4$ нг/мл); $p>0,05$.

Средний уровень ФСГ достоверно не отличался у пациенток 2 групп, составив $6,8\pm 4,2$ мМЕ/мл в основной группе и $7,6\pm 10,3$ мМЕ/мл в группе сравнения ($p>0,05$). При исключении женщин позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) отмечалось некоторое преобладание среднего уровня ФСГ в основной группе ($6,8\pm 4,3$ мМЕ/мл), чем в группе сравнения ($4,9\pm 3,4$ мМЕ/мл), однако разница не была статистически значимой. Также не обнаружено статистически значимых различий по среднему уровню E_2 в крови между основной группой ($148,8\pm 128,8$ пг/мл) и группой сравнения

Таблица 1. Состояние овариального резерва у пациенток групп наблюдения**Table 1. Status of ovarian reserve in patients of the observation groups**

Показатель	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=25)	p
АМГ, нг/мл	2,6±2,2	3,6±3,5	0,25
ФСГ, мМЕ/мл	6,8±4,2	7,6±10,3	0,72
Е ₂ , пг/мл	148,8±128,8	183,4±125,4	0,28
Количество антральных фолликулов	8,5±4,5	12,2±4,1	0,001*

Примечание. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±s); *данные статистически значимы.

(183,4±125,4 пг/мл); $p>0,05$, хотя и обращает на себя внимание более низкий его уровень в основной группе.

Количество антральных фолликулов по данным трансвагинального ультразвукового исследования значительно ниже в основной группе (8,5±4,5), чем в группе сравнения (12,2±4,1); $p=0,001$. Стоит отметить, что эта разница являлась статистически значимой как для пациенток с наличием эндометриозом яичников (6,0±4,2; $p<0,001$), так и для женщин без него (9,8±4,2; $p=0,04$). Данные, отражающие состояние овариального резерва у пациенток 2 групп, представлены в табл. 1.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза независимо от наличия эндометриоза поражения яичников. Механизм снижения овариального резерва при эндометриозе, особенно при отсутствии видимого поражения ткани яичников, до конца не изучен. В последние годы активно исследуется роль регуляторов апоптоза в уменьшении овариального резерва при эндометриозе.

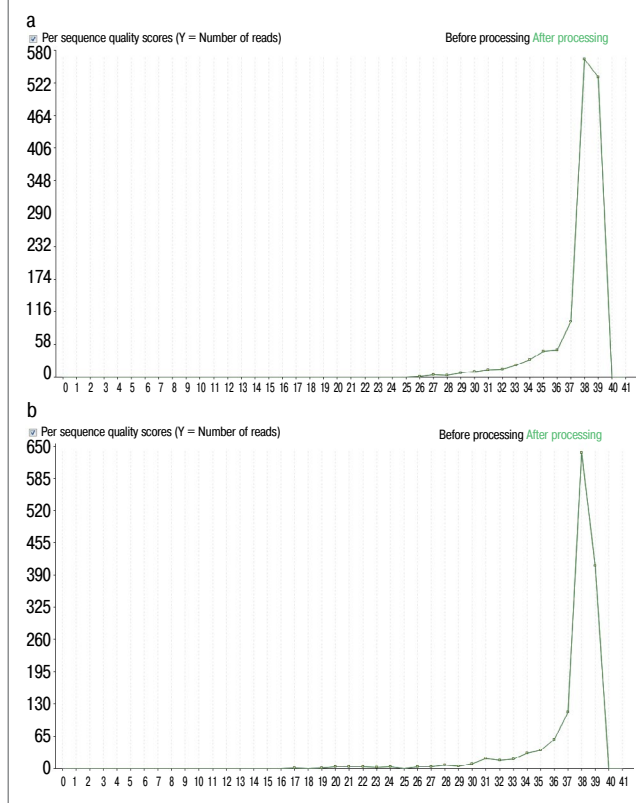
Недавно разработанный К. Kawamura и соавт. (2013 г.) метод *in vitro* активации первичных фолликулов у пациенток с первичной недостаточностью яичников привлек внимание к роли антиапоптотического киназного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в регуляции овариального резерва [11].

Сигнальный путь PI3K имеет большое значение для активации примордиальных фолликулов, что подчеркивается в исследованиях на трансгенных животных [12].

В своей работе А. Takeuchi и соавт. (2019 г.) продемонстрировали, что при эндометриозе доля примордиальных фолликулов снижена, а доля первичных, вторичных, антральных и растущих фолликулов увеличена по сравнению с контрольной группой по данным гистологического исследования ткани яичников. При этом показано, что при эндометриозе происходит активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR согласно результату иммуногистохимического исследования. Введение ингибитора AS101 сигнального пути PI3K/AKT/mTOR восстанавливало долю примордиальных фолликулов в мышинной модели эндометриоза до уровня контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о значительной роли активированного при эндометриозе сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в преждевременном истощении пула примордиальных фолликулов и снижении овариального резерва у пациенток с эндометриозом [13].

В настоящее время описана роль мутаций гена *PIK3CA* в патогенезе рака молочной железы, эндометрия, шейки матки, толстого кишечника, легкого, яичников [14].

Атипичный эндометриоз яичников перерождается в эндометриозидную или светлоклеточную карциному в 15–32% случаев. Мутации в экзонах 10 (9) и 21 (20) гена *PIK3CA* являются в 20% эндометриозидных и светлоклеточных кар-

Рис. 1. Оценка качества прочтения прямой (а) и обратной (b) последовательностей ДНК 10-го экзона (1540–1664 п.н.) и части 21-го экзона (3030–3185 п.н.) гена *PIK3CA*.**Fig. 1. Assessment of the quality of reading the forward (a) and reverse (b) DNA sequences of exon 10 (1540–1664 bp) and part of exon 21 (3030–3185 bp) of the *PIK3CA* gene.**

цином яичников и являются неблагоприятным прогностическим фактором [15].

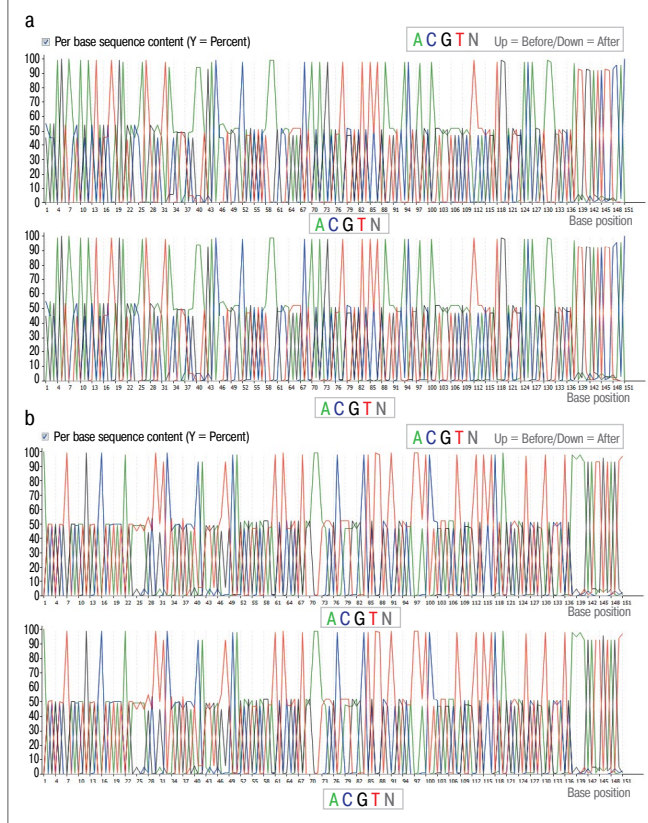
В последние годы появляются публикации исследований на тему роли мутаций онкогенов в патогенезе неонкологических заболеваний, в том числе эндометриоза [16, 17].

М. Anglesio и соавт. (2017 г.) проводили секвенирование экзона на наличие соматических мутаций у больных инфильтративным эндометриозом, который имеет наименьший риск малигнизации. Секвенирование экзона выявило соматические мутации у 19 (79%) из 24 пациенток. У 5 пациенток имелись известные мутации онкогенов *PIK3CA*, *ARID1A*, *KRAS* или *PPP2R1A* [18].

V. Лас и соавт. (2019 г.) в многоцентровом ретроспективном исследовании определяли наличие мутаций онкогенов, задействованных в сигнальных путях MAPK/RAS и PI3K/AKT/mTOR, в очагах послеоперационного эндометриоза передней

Рис. 2. Базовое содержание прямой (а) и обратной (б) последовательностей ДНК 10-го экзона (1540–1664 п.н.) и части 21-го экзона (3030–3185 п.н.) гена *PIK3CA*.

Fig. 2. Baseline content of the forward (a) and reverse (b) DNA sequences of exon 10 (1540–1664 bp) and part of exon 21 (3030–3185 bp) of the *PIK3CA* gene.



брюшной стенки (n=40) и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза (n=36) с применением секвенирования ДНК нового поколения, капельной полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического анализа. В целом соматические мутации онкогенов выявили в 11 (27,5%) случаях из 40 послеоперационного эндометриоза и в 13 (36,1%) случаях из 36 глубокого инфильтративного эндометриоза, включая точечные мутации в *KRAS*, *ERBB2*, *PIK3CA* и *CTNNB1*. Не определено статистически значимых различий в частоте обнаруживаемых соматических мутаций между послеоперационным и глубоким инфильтративным эндометриозом ($p > 0,05$) [19].

Нами выделены и проанализированы участки ДНК 10 (9) экзона (1540–1664 последовательности нуклеотидов, 514–554 аминокислоты) и 21 (20) экзона (3030–3185 последовательности нуклеотидов, 1011–1061 аминокислоты) гена *PIK3CA* по прямой и обратной последовательностям. Среднее количество прочтений по прямой и обратной последовательностям участков ДНК составило $1629,4 \pm 340,5$, что соответствует хорошему качеству прочтений (рис. 1, 2).

Данное исследование не выявило мутаций гена *PIK3CA* ни в одном из образцов тканей эндометриом яичников у пациенток с сочетанием инфильтративного эндометриоза и эндометриоидных кист яичников (n=18), а также ни в одном из биоптатов здоровой ткани яичника у участниц основной группы (n=50) и группы сравнения (n=25) методом секвенирования ДНК нового поколения.

В более раннем исследовании Y. Zou и соавт. (2018 г.) идентифицировали в общей сложности 4 (4%) соматические му-

тации в 3 из 101 образца эндометриомы яичника (4/101), включая *KRAS* p.G12V, *PPP2R1A* p.S256F и 2 нонсенс-мутации *ARID1A* (p.Q403 и p.G1926), в то время как в остальных 7 генах (*BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *ERK1*, *ERK2*, *PTEN* и *PIK3CA*) мутации не выявлены. Кроме того, не обнаружили мутаций ни в одном из 10 генов как в эутопическом эндометрии женщин без эндометриоза (n=85), так и в здоровой ткани яичника пациенток с эндометриозом (n=62) [20].

Возможно, небольшой размер выборки не позволил авторам выявить мутации в гене *PIK3CA* у обследованных пациенток, и необходимо проведение масштабных популяционных исследований для выявления мутаций данного гена при эндометриозе. Также активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR при эндометриозе может быть вызвана мутациями других генов, кодирующих белки-регуляторы сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, такие как тирозинкиназа c-kit, протеинкиназа B (AKT), транскрипционный фактор FOXO3, фосфатаза и гомолог тензина (PTEN), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), что требует дальнейших исследований.

Заключение

Наличие глубокого инфильтративного эндометриоза ассоциировано со снижением овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста независимо от наличия эндометриоидного поражения яичников.

Данное исследование не выявило известных активирующих мутаций в гене *PIK3CA* среди больных с инфильтративной формой наружного генитального эндометриоза.

Необходимы популяционные исследования для выявления мутаций данного гена при эндометриозе, а также исследование мутаций других генов, кодирующих белки-регуляторы антиапоптоического сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, для выявления механизма истощения овариального резерва при инфильтративной форме наружного генитального эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2015;21(6):90-6 [Adamyan LV, Salimova DF, Kondratovich LM. Patogeneticheskie aspekty endometrioz-assotsirovannogo besplodiia. *Problemy reproduksii*. 2015;21(6):90-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521682-88
3. Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Михельсон А.А., Окулова Е.О. Роль средовых факторов в патогенезе бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):42-8 [Bashmakova NV, Melkozerova OA, Mikhelson AA, Okulova EO. Rol sredovykh faktorov v patogeneze besplodiia, assotsirovannogo s genitalnym endometriozom (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2019;25(5):42-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192505142
4. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Окулова Е.О. Генетические и эпигенетические механизмы бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:26-32 [Melkozerova OA, Bashmakova NV, Okulova EO. Genetic and epigenetic mechanisms of infertility associated with genital

- endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:26-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.8.26-32
5. Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):517-23. DOI:10.1097/GRF.0000000000000311
 6. Hsueh AJ. Fertility: the role of mTOR signaling and KIT ligand. *Curr Biol*. 2014;24(21):R1040-2. DOI:10.1016/j.cub.2014.09.033
 7. Ashrafi M, Arabipour A, Hemat M, Salman-Yazdi R. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):91-7. DOI:10.1080/01443615.2018.1465898
 8. Romanski PA, Brady PC, Farland LV, et al. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(6):1179-84. DOI:10.1007/s10815-019-01450-9
 9. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril*. 2018;110(1):122-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
 10. Garavaglia E, Sala C, Taccagni G, et al. Fertility Preservation in Endometriosis Patients: Anti-Müllerian Hormone Is a Reliable Marker of the Ovarian Follicle Density. *Front Surg*. 2017;4:40. DOI:10.3389/fsurg.2017.00040
 11. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(43):17474-9. DOI:10.1073/pnas.1312830110
 12. Rehnitz J, Alcoba DD, Brum IS, et al. FMR1 and AKT/mTOR signalling pathways: potential functional interactions controlling folliculogenesis in human granulosa cells. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):485-93. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.07.016
 13. Takeuchi A, Koga K, Satake E, et al. Endometriosis triggers excessive activation of primordial follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5547-54. DOI:10.1210/jc.2019-00281
 14. Alqahtani A, Ayesh HSK, Halawani H. PIK3CA Gene Mutations in Solid Malignancies: Association with Clinicopathological Parameters and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):93. DOI:10.3390/cancers12010093
 15. Su YF, Tsai EM, Chen CC, et al. Targeted sequencing of a specific gene panel detects a high frequency of ARID1A and PIK3CA mutations in ovarian clear cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2019;494:1-7. DOI:10.1016/j.cca.2019.03.003
 16. Adashek JJ, Kato S, Lippman SM, Kurzrock R. The paradox of cancer genes in non-malignant conditions: implications for precision medicine. *Genome Med*. 2020;12(1):16. DOI:10.1186/s13073-020-0714-y
 17. Adewuyi EO, Sapkota Y, Auta A, et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. DOI:10.3390/genes11030268
 18. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1835-48. DOI:10.1056/NEJMoa1614814
 19. Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod*. 2019;34(1):69-78. DOI:10.1093/humrep/dey332
 20. Zou Y, Zhou JY, Guo JB, et al. The presence of KRAS, PPP2R1A and ARID1A mutations in 101 Chinese samples with ovarian endometriosis. *Mutat Res*. 2018;809:1-5. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2018.03.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



Полиморфизм гена *EGF* материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода

О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков✉

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

Аннотация

Цель. Изучить вовлеченность полиморфизма генов факторов роста и их рецепторов в формирование задержки роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. В рамках данного проспективного сравнительного исследования у 196 беременных с ЗРП и 324 беременных контрольной группы выполнен генетический анализ 5 полиморфных локусов генов факторов роста и их рецепторов (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*). Для генотипирования однонуклеотидного полиморфизма использовался метод полимеразной цепной реакции. Оценка медико-биологических механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, проводилась с применением современных биоинформатических ресурсов: GTExportal (влияние на транскрипцию генов) и HaploReg (регуляторный потенциал).

Результаты. Аллельный вариант G rs4444903 гена *EGF* определяет повышенный риск возникновения ЗРП в рамках следующих генетических моделей: аллельной (отношение шансов – ОШ 1,28, 95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,65; $p_{\text{perm}}=0,033$), аддитивной (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,75; $p_{\text{perm}}=0,039$) и доминантной (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,06–2,47; $p_{\text{perm}}=0,031$). Полиморфизм rs4444903 гена *EGF* обладает существенным эпигенетическим потенциалом (в области промоторов, энхансеров, «открытого хроматина», белков – регуляторов транскрипции), детерминирует экспрессию генов *EGF* и *GARI* и альтернативный сплайсинг гена *GARI* в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗРП.

Заключение. Показаны ассоциации rs4444903 гена *EGF* с формированием ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, однонуклеотидный полиморфизм, *EGF*, ассоциации

Для цитирования: Головченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм гена *EGF* материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода. Гинекология. 2021;23(6):554–558. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201232

ORIGINAL ARTICLE

Polymorphism of the maternal *EGF* gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study

Oleg V. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov✉

Belgorod State University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To study the involvement of polymorphism of growth factor genes and their receptors in the formation of fetal growth retardation (FGR).

Materials and methods. In this prospective comparative study, genetic analysis of five polymorphic loci of growth factor genes and their receptors (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*) was performed in 196 pregnant women with FGR and 324 pregnant women in the control group. For genotyping single-nucleotide polymorphism, the polymerase chain reaction method was used. The biomedical mechanisms underlying the identified associations were evaluated using modern bioinformatic resources: GTExportal (effect on gene transcription) and HaploReg (regulatory potential).

Results. The allelic variant G rs4444903 of the *EGF* gene determines an increased risk of FGR in the following genetic models: allelic (OR 1.28, 95% CI 1.00–1.65; $p_{\text{perm}}=0.033$), additive (OR 1.33, 95% CI 1.02–1.75; $p_{\text{perm}}=0.039$) and dominant (OR 1.62, 95% CI 1.06–2.47; $p_{\text{perm}}=0.031$). The polymorphism rs4444903 of the *EGF* gene has a significant epigenetic potential (in the field of promoters, enhancers, “open chromatin”, transcription regulatory proteins), determines the expression of the *EGF* and *GARI* genes and alternative splicing of the *GARI* gene in organs and tissues (placenta, fetal and adult brain, etc.), which are significant for the pathophysiology of FGR.

Conclusion. The associations rs4444903 of the *EGF* gene with the FGR are shown.

Keywords: fetal growth retardation, single-nucleotide polymorphism, *EGF*, association

For citation: Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphism of the maternal *EGF* gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study. Gynecology. 2021;23(6):554–558. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201232

Введение

В структуре осложнений беременности значимое место занимает задержка роста плода (ЗРП) [1]. Недостижение антропометрических характеристик плода (роста и веса),

нормированных согласно сроку гестации показателей для соответствующего этноса и пола, свидетельствует о ЗРП [2]. Среди всех беременностей встречаемость ЗРП может достигать 8–10% [1]. ЗРП имеет неблагоприятные последствия как

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Чурносков Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Головченко Олег Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Пonomarenko Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

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

Oleg V. Golovchenko – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State University. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

для перинатального периода (повышает риски асфиксии, аспирации меконием, респираторного дистресс-синдрома и других заболеваний, а также смертности в этот период), так и для взрослого возраста (увеличивает риски возникновения сердечно-сосудистой патологии, метаболических расстройств, таких как сахарный диабет 2-го типа и др.) [3, 4].

ЗРП имеет гетерогенную природу и может являться результатом воздействия целого ряда различных факторов плацентарного (морфофункциональные и эпигенетические нарушения в плаценте и др.), плодного (генетически детерминированные дефекты) и материнского (заболевания сердца и сосудов, дефицит и дисбаланс питания, гипоксические воздействия, влияние токсических веществ и др.) происхождения [1]. В настоящее время не вызывает сомнений значимая роль наследственных факторов среди причин ЗРП, в том числе генетических факторов материнского организма [5, 6]. По современным данным, масса тела новорожденного на 40% связана с наследственными факторами [1]. Несмотря на важное практическое значение вопросов, связанных с пониманием роли конкретных генетических детерминант материнского организма, обуславливающих ЗРП (эти данные могут применяться для формирования среди женщин группы риска по возникновению данного осложнения беременности), количество исследований, направленных на поиск рисков для ЗРП генетических маркеров, в Российской Федерации весьма ограничено, что определяет актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить вовлеченность полиморфизма генов факторов роста и их рецепторов в формирование ЗРП.

Материалы и методы

В рамках данного проспективного исследования выполнен сравнительный генетический анализ 196 беременных с ЗРП и 324 беременных контрольной группы. Показатели среднего возраста женщин с ЗРП ($26,63 \pm 4,41$ года) и женщин контрольной группы с физиологическим течением гестации ($26,17 \pm 4,98$ года) были сопоставимы ($p > 0,05$). Основанием для диагностики ЗРП являлось наличие несоответствия показателя расчетного веса плода (при отклонении более 10-го процентиля) нормативному для данного возраста гестации [6]. Оценка антропометрических характеристик новорожденного использовалась для подтверждения наличия ЗРП. Выборки для исследования формировались в профильных отделениях перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» в период 2008–2015 гг.

Критерии включения: одноплодная беременность на сроке родоразрешения (37–40 нед), принадлежность к русскому этносу, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье России. Основанием для включения в основную группу было наличие у беременной изолированной ЗРП, контрольная группа была сформирована из беременных с физиологической гестацией. Критерии исключения: срок гестации < 37 нед и > 40 нед, многоплодная беременность, наличие другой патологии беременности (преэклампсия, аномалии прикрепления и расположения плаценты, наличие резус-конфликта), врожденные пороки развития у плода, доброкачественные пролиферативные заболевания матки (миома матки) и аномалии ее развития, тяжелая соматическая патология, отказ женщины от участия в настоящем исследовании.

Исследование выполнено по стандартам надлежащей клинической практики и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Данная работа была одобрена

этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол №2 от 13.02.2008) и выполнялась при письменном информированном согласии всех обследованных женщин.

Обследование беременных выполнялось на сроке родоразрешения и включало: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение уровня белка в суточной моче. Выполнялись кардиотокография, ультразвуковое исследование плода, доплерометрия с оценкой кровотока в сосудах пуповины и матки. Для исследования использовался биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США). Ультразвуковая фетометрия проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba XARIO SSA-660A (Toshiba, Япония). При диагностике ЗРП осуществлялась оценка различий между полученными фетометрическими показателями и номограммами F. Hadlock по методике, представленной ранее [2]. Соматометрия новорожденного проводилась стандартным методом.

В работе выполнено генотипирование 5 однонуклеотидных полиморфных локусов генов факторов роста и их рецепторов: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*, отобранных для исследования согласно их регуляторному потенциалу (использовался онлайн-ресурс HaploReg, версия программы 4.1, <http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [7]. В качестве объекта для генетического исследования использовалась ДНК, полученная из венозной крови (образцы крови объемом 5 мл забирались из кубитальной вены в специальные этилендиаминтетраацетатсодержащие пробирки типа «Vacutainer»). Для выделения ДНК использовалась ранее представленная фенольно-хлороформная методика [8]. В работе использованы амплификатор CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad, США), а также наборы реактивов для проведения полимеразной цепной реакции, произведенные для определения конкретных полиморфизмов ООО «ТестГен» (Ульяновск).

Проведено вычисление частотных характеристик генотипических и аллельных вариантов рассматриваемых полиморфизмов среди беременных с ЗРП и в контрольной группе, а также сопоставление выявленного распределения генотипических классов с ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга.

Ассоциативный анализ проводился методом логистической регрессии с коррекцией на множественные сравнения (выполнялся адаптивный пермутационный тест, позволяющий минимизировать ложноположительные результаты). С целью полного нивелирования влияния возраста женщин и их индекса массы тела (до беременности) на полученные нами результаты ассоциативного исследования данные медицинские-биологические характеристики как количественные переменные включались в генетический анализ в качестве кофакторов. После проведения пермутационного теста статистически значимым являлся уровень $p_{perm} < 0,05$. Характер ассоциации оценивался на основе показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) [9]. Вычисления были выполнены в программной среде PLINK (версия программы 2.050, размещена в свободном доступе: <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Оценка связи локусов с экспрессионной активностью генов проводилась по данным международного исследовательского консорциума GTEx Consortium, которые представлены в свободном доступе (<http://www.gtexportal.org/>), и ранее описанной методики: в качестве показателя связи локуса с транскрипционной активностью генов был использован коэффициент линейной регрессии (β), отражающий влияние альтернативного генетического варианта на

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов факторов роста и их рецепторов у беременных с ЗРП и в контрольной группе**Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the factors growth and their receptors in pregnant women with fetal growth retardation and in the control group**

Локус, ген	Генотип, минорный аллель	Частоты генетических вариантов, n		Генетические модели, ОШ (95% ДИ)			
		беременные с ЗРП (n=196)	контроль (n=324)	аллельная	аддитивная	доминантная	рецессивная
rs4444903 <i>EGF</i>	A/A	0,217 (42)	0,306 (98)	1,28 (1,00–1,65); p=0,05	1,33 (1,02–1,75); p=0,04	1,62 (1,06–2,47); p=0,03	1,28 (0,80–2,02); p=0,30
	A/G	0,576 (111)	0,522 (167)				
	G/G	0,207 (40)	0,172 (55)				
	Минорный аллель G	0,495	0,433				
rs833061 <i>VEGFA</i>	C/C	0,301 (58)	0,281 (91)	0,93 (0,72–1,20); p=0,57	0,90 (0,70–1,17); p=0,44	0,88 (0,59–1,30); p=0,51	0,87 (0,56–1,36); p=0,54
	C/T	0,497 (96)	0,500 (162)				
	T/T	0,202 (39)	0,219 (71)				
	Минорный аллель T	0,451	0,469				
rs2981582 <i>FGFR2</i>	C/C	0,432 (82)	0,411 (132)	0,94 (0,72–1,22); p=0,64	0,94 (0,72–1,23); p=0,65	0,90 (0,62–1,30); p=0,57	0,98 (0,57–1,66); p=0,93
	C/T	0,437 (83)	0,449 (144)				
	T/T	0,131 (25)	0,140 (45)				
	Минорный аллель T	0,350	0,365				
rs6214 <i>IGF1</i>	G/G	0,349 (58)	0,417 (100)	1,28 (0,96–1,71); p=0,09	1,28 (0,95–1,72); p=0,11	1,34 (0,88–2,03); p=0,17	1,43 (0,80–2,58); p=0,23
	G/A	0,488 (81)	0,471 (113)				
	A/A	0,163 (27)	0,112 (27)				
	Минорный аллель A	0,407	0,348				
rs1800469 <i>TGFβ1</i>	C/C	0,396 (76)	0,448 (143)	1,12 (0,86–1,46); p=0,40	1,17 (0,90–1,52); p=0,24	1,31 (0,91–1,90); p=0,15	1,08 (0,64–1,83); p=0,78
	C/T	0,463 (89)	0,411 (131)				
	T/T	0,141 (27)	0,141 (45)				
	Минорный аллель T	0,372	0,346				

Примечание. Результаты получены методом логистической регрессии с коррекцией на кофакторы (возраст и индекс массы тела женщины до беременности); жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

изменение (повышение или уменьшение) нормализованного показателя генной экспрессии [10, 11]. Регуляторный (эпигенетический) потенциал локусов был оценен по данным интегрированного с ранее полученными результатами крупных международных проектов по функциональной геномике Roadmap Epigenomics и ENCODE биоинформатического ресурса HaploReg (версия программного обеспечения 4.1), который в онлайн-варианте доступен для пользователей (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и обсуждение

При сопоставлении выявленного распределения генотипических классов по 5 рассматриваемым полиморфизмам: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1* с ожидаемым согласно закону Харди-Вайнберга установлено их соответствие ($p > 0,05$).

Определено, что у беременных с ЗРП аллель G rs4444903 гена *EGF* встречается в 1,14 раза чаще, чем у беременных с физиологическим течением гестации ($p = 0,035$, $p_{\text{perm}} = 0,033$; реализовано 605 пермутационных процедур), и является рисковым фактором для данного осложнения беременности (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,00–1,65); табл. 1. Полученные нами материалы указывают на связь с возникновением ЗРП аллельного варианта G rs4444903 гена *EGF* в рамках генетических моделей взаимодействия аллелей: аддитивной ($p = 0,038$, $p_{\text{perm}} = 0,039$; осуществлено 512 пермутационных процедур)

и доминантной ($p = 0,026$, $p_{\text{perm}} = 0,031$; проведено 655 пермутационных процедур). Данный генетический вариант повышает риск развития ЗРП (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,75 и ОШ 1,62, 95% ДИ 1,06–2,47 соответственно); см. табл. 1.

Выполненная оценка эпигенетических эффектов rs4444903, занимающего позицию в области 5'-UTR участка гена *EGF*, показала его выраженную функциональную роль в организме: данный локус расположен в области модификаций белков-гистонов, которые маркируют промоторы (в более чем 20 разных органах и тканях) и энхансеры (в более чем 10 разных органах и тканях), регион функционально активного «открытого хроматина» (в 9 тканях) и местах взаимодействия ДНК с 3 белками – регуляторами транскрипции (CJUN, MAFK, POL2). Интересными представляются факты, указывающие на выраженные эпигенетические эффекты данного локуса в таких значимых для развития ЗРП структурах, как клетки – предшественники зародышевых листков – мезо-, энто- и эктодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells, hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), предшественники трофобласта (H1 BMP4 Derived Trophoblast Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), прогениторных нервных клеток (H1 и H9 Derived Neuronal progenitor Cultured Cells) и др. Также rs4444903 демонстрирует значимый регуляторный потенциал в разных органах плода (головной мозг, мышечная ткань, надпочечники и др.), взрослого организма (разные отделы головного

мозга, жировая ткань, скелетная мускулатура, яичники и др.) и провизорных органах (амнион, плацента), вовлеченных в патофизиологию ЗПП.

Материалы международного консорциума GTEx Consortium указывают на значимое влияние рассматриваемого нами локуса rs4444903 *EGF* на транскрипционную активность генов *EGF* и *GAR1* в разных органах, тканях и морфологических структурах организма. При этом аллельный вариант G rs4444903 *EGF* ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии гена *EGF* в гипофизе головного мозга ($\beta=0,65$; $p=1,80E-22$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), периферической крови ($\beta=0,095$; $p=0,00011$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), культуре клеток фибробластов ($\beta=0,20$; $p=0,000051$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=0,13$; $p=0,000035$ при $p_{FDR}\leq 0,05$) и нервах ($\beta=0,22$; $p=9,5E-06$ при $p_{FDR}\leq 0,05$). Наряду с этим данный генетический вариант определяет пониженную транскрипционную активность гена *GAR1* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,27$; $p=0,000018$ при $p_{FDR}\leq 0,05$) и артериях ($\beta=-0,14$; $p=0,000021$ при $p_{FDR}\leq 0,05$). Также в базе данных указанного международного консорциума имеется информация о связи локуса rs4444903 *EGF* с показателем альтернативного сплайсинга гена *GAR1* (ID интрона 109815804:109817936:clu_43835): аллель G rs4444903 ассоциирован с повышенным значением альтернативного сплайсинга ($\beta=0,21$; $p=0,000014$ при $p_{FDR}\leq 0,05$).

Итак, локус rs4444903 гена *EGF*, ассоциированный с развитием ЗПП, согласно полученным нами данным, обладает существенными эпигенетическими эффектами и детерминирует экспрессию генов *EGF* и *GAR1* и альтернативный сплайсинг гена *GAR1*. Следует отметить, что аллельный вариант G rs4444903, являющийся рисковым для ЗПП (ОШ 1,28–1,62), связан с повышенной транскрипционной активностью гена *EGF*, низкой экспрессией гена *GAR1* и более высоким уровнем альтернативного сплайсинга интронных участков гена *GAR1*. Примечателен тот факт, что rs4444903 гена *EGF* проявляет свои функциональные эффекты в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗПП.

Материалы, представленные в онлайн-базе GeneCards: The Human Gene Database (интернет-ресурс свободного доступа <http://www.genecards.org/>), свидетельствуют о том, что ген *EGF* (хромосомная локализация 4q25, HGNC ID: 3229) относится к суперсемейству генов эпидермальных факторов роста, а из кодируемого им препропротеина вследствие протеолитической трансформации образуется пептид – эпидермальный фактор роста (состоит из 53 аминокислот и имеет молекулярную массу 6,0 kD, OMIM 131530). Этот белок действует как мощный митогенный фактор, который играет важную роль в росте, пролиферации и дифференцировке многочисленных типов клеток (эктодермального и мезодермального происхождения). Биологические эффекты эпидермального фактора роста реализуются за счет его связывания со своим специфическим рецептором (рецептор эпидермального фактора роста, *EGFR*), расположенным на клеточной мембране [12]. Для гена *EGF* характерен альтернативный сплайсинг, результатом которого является образование множественных вариантов транскрипта, обуславливающих плейотропные эффекты данного гена в организме.

О важной роли гена *EGF* в процессах роста и развития организма свидетельствуют результаты исследований, проведенных R. Wong и соавт. [13] на модели трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих активную форму человеческого *EGF*. Согласно полученным авторами данным трансгенные мыши демонстрировали замедленный рост, а взрослые особи

были стерильны. В последующей работе S. Chan и соавт. [14] определили, что эти эффекты были обусловлены снижением содержания связывающего белка 3 сывороточного инсулиноподобного фактора роста (IGFBP3; OMIM 146732). Авторы показали, что задержка роста была связана с изменением развития хондроцитов в ростовой пластинке, при этом остеобласты накапливались в эндосте и надкостнице.

Связь изучаемого нами полиморфизма rs4444903 с уровнем транскрипции гена *EGF* была ранее показана в работе M. Shahbazi и соавт. [15]. В данной работе на основе изучения выборки из более чем 200 представителей популяции Европы показано, что клеточные линии индивидуумов, гомозиготных по аллелю A rs4444903, отличаются более низкой продукцией эпидермального фактора роста в сравнении с клеточной популяцией индивидуумов, гомозиготных по аллелю G rs4444903 или гетерозиготных по данному локусу (генотип AG). Следует отметить, что наши результаты, полученные *in silico* и свидетельствующие о связи аллельного варианта G rs4444903 (рисковый фактор для ЗПП – ОШ 1,28–1,62) с повышенной транскрипционной активностью гена *EGF* в разных органах и тканях организма (периферическая кровь, культура клеток фибробластов, скелетная мускулатура и др.), полностью согласуются с данными указанной работы [15].

Как митогенный фактор роста *EGF* играет важную роль в развитии эмбриона уже с момента предимплантации [16, 17]. Показано, что *EGF* способствует предимплантационному росту эмбрионов, а также инвазии трофобластов и постимплантационному росту эмбрионов [16]. В исследовании развития эмбрионов свиней, оплодотворенных *in vitro* (экстракорпоральное оплодотворение), скорость образования бластоцист на стадии 2 клеток или морулы напрямую зависела от концентрации *EGF* [16]. Введение *EGF* значительно увеличивало скорость образования бластоцисты, общее количество клеток в бластоцисте, а также экспрессию белка *EGFR* в клонированных эмбрионах мышей, и эти эффекты усиливались при сочетании *EGF* и трансформирующего фактора роста α [17]. У беременных мышей снижение материнского *EGF* приводит к ограничению роста эмбрионов [14]. Таким образом, литературные данные указывают на важную синергическую роль *EGF* вместе с другими факторами роста в эмбриональном развитии.

Следует отметить, что медицинское значение полиморфизма rs4444903 гена *EGF* активно изучается различными научными коллективами: в базе данных PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) представлено более 120 работ по данной тематике, причем подавляющее большинство этих исследований посвящено рассмотрению связи данного локуса с различными злокачественными новообразованиями (рак желудка, пищевода, печени, легких, мочевого пузыря, колоректальный рак и др.). Исследований, направленных на изучение вовлеченности локуса rs4444903 гена *EGF* в формирование осложнений, в доступной литературе мы не обнаружили, что свидетельствует о приоритете полученных в настоящей работе материалов, демонстрирующих ассоциации rs4444903 гена *EGF* с формированием ЗПП у населения России. Результаты этой работы дополняют полученные в предыдущих исследованиях сведения о значимом вкладе генетических детерминант в формировании как начального этапа (менархе) репродуктивного периода женщины [10], так и доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы [11, 18–20] у населения Центрального Черноземья Российской Федерации данными о молекулярно-генетических факторах осложнений беременности у женщин этого региона.

Заключение

Аллельный вариант G rs4444903 гена *EGF* является рисковым для ЗРП (ОШ 1,28–1,62). Данный локус обладает значимым эпигенетическим потенциалом и связан с транскрипционной активностью генов *EGF* и *GAR1* и уровнем альтернативного сплайсинга интронных участков гена *GAR1*. Однонуклеотидный полиморфизм rs4444903 гена *EGF* проявляет свои функциональные эффекты в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗРП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Devaskar SU, Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. DOI:10.1152/physiol.00033.2015
- Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1139–44. DOI:10.1111/jog.13329
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. DOI:10.4137/CMPed.S40070
- Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. DOI:10.3389/fendo.2019.00055
- Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2–3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):37–50 [Efremova OA. The study of the association of polymorphic loci of the folate cycle genes with the development of the 2–3-degree fetal growth restriction syndrome. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):37–50 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4
- Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:52–7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
- Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390–5. DOI:10.1016/j.tjog.2018.11.035
- Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the *ACE* gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(3):623–32. DOI:10.1177/1470320313501217
- Litovkina O, Nekipelova E, Dvornyk V, et al. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis. *Gene*. 2014;546(1):112–6. DOI:10.1016/j.gene.2014.04.020
- Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98–104 [Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98–104 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.2.98-104
- Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86–91 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86–91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
- Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;28:2–11. DOI:10.1016/j.semcdb.2014.01.011
- Wong RW, Kwan RW, Mak PH, et al. Overexpression of epidermal growth factor induced hypospermatogenesis in transgenic mice. *J Biol Chem*. 2000;275:18297–301.
- Chan SY, Wong RW. Expression of epidermal growth factor in transgenic mice causes growth retardation. *J Biol Chem*. 2000;275:38693–8.
- Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, et al. Association between functional polymorphism in *EGF* gene and malignant melanoma. *Lancet*. 2002;359:397–401.
- Wei Z, Park KW, Day BN, Prather RS. Effect of epidermal growth factor on preimplantation development and its receptor expression in porcine embryos. *Mol Reprod Dev*. 2001;60:457–62.
- Dadi TD, Li MW, Lloyd KC. EGF and TGF- α supplementation enhances development of cloned mouse embryos. *Cloning Stem Cells*. 2007;9:315–26.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(5):1563–6.
- Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2014;5(6):1344–7.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic Factors of Hysteromyoma. *Res J Med Sci*. 2015;9(4):182–5. DOI:10.36478/rjmsci.2015.182.185

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Акушерские аспекты гемолитической болезни новорожденных при АВО-изоиммунизации

Ю.А. Дударева✉, В.А. Гурьева, Н.Ю. Ручейкина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время проблема иммунологического конфликта вследствие несовместимости по системе АВО и развития гемолитической болезни (ГБ) плода/новорожденного (ГБП/Н) не теряет своей актуальности. В отличие от резус-изоиммунизации при АВО-несовместимости развитие ГБП/Н возможно при первой беременности, отсутствует специфическая профилактика.

Цель. Установить прогностически неблагоприятные акушерские предикторы у матерей, новорожденные которых имели ГБ по системе АВО.

Материалы и методы. В ретроспективное поперечное исследование вошли 40 пар – новорожденный и мать. Основную группу составили 17 новорожденных с подтвержденным диагнозом ГБ по системе АВО и их матери, в контрольную группу вошли 23 новорожденных, не имеющих ГБП по системе АВО, и их матери. Изучена медицинская документация, которая позволила оценить анамнестические, клинические данные и содержала полный комплекс общеклинического, лабораторного, функциональных методов исследования.

Результаты. При оценке состояния новорожденных основной группы выявлено, что ГБ легкой степени выявлена в 58,8±4,2% случаев (желтушная форма), в 41,2±5,2% – средней степени тяжести (анемическая форма – 11,8%, желтушная форма – 29,4%). Репродуктивные потери у женщин основной группы выявлены в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе (38,6 и 20,9% соответственно; $p=0,003$). В основной группе 75,5% пациенток имели тот или иной острый инфекционный процесс во время беременности. У матерей, родивших детей с ГБ, отмечались высокие титры антител (анти-А) в крови и отсутствовала взаимосвязь со степенью тяжести ГБН.

Заключение. Согласно существующим нормативным документам рутинно обследовать всех беременных с 0(I) группой крови на определение иммунных антител не рекомендуется. Необходимо выделить пациенток группы высокого риска по развитию ГБН по системе АВО и в 36 нед направить их на определение иммунных анти-А и анти-В-антител.

Ключевые слова: АВО-изоиммунизация, гемолитическая болезнь новорожденных, система АВО, беременность

Для цитирования: Дударева Ю.А., Гурьева В.А., Ручейкина Н.Ю. Акушерские аспекты гемолитической болезни новорожденных при АВО-изоиммунизации. Гинекология. 2021;23(6):559–562. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201132

ORIGINAL ARTICLE

Obstetric aspects of hemolytic disease of the newborn with ABO-isoimmunization

Iuliia A. Dudareva✉, Valentina A. Gureva, Natalia Iu. Rucheikina

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

Background. Currently the problem of immunological conflict, due to incompatibility in the ABO system and the development of hemolytic disease (HD) of the newborn, does not lose its relevance. Unlike Rh isoimmunization, with ABO incompatibility, the development of HD of the fetus/newborn is possible during the first pregnancy and there is no specific prophylaxis.

Aim. To establish prognostically unfavorable obstetric predictors in mothers whose newborns had HD according to the ABO system.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study included 40 newborn-mother pairs. The main group consisted of 17 newborns with a confirmed diagnosis of HD according to the ABO system and their mother, the control group included 23 newborns without HD of the fetus according to the ABO system and their mothers. The medical documentation was studied, which made it possible to evaluate the anamnestic, clinical data and contained a full range of general clinical, laboratory, functional research methods.

Results. When assessing the state of the newborns of the main group, it was revealed that mild HD was detected in 58.8±4.2% of cases (icteric form), in 41.2±5.2% – moderate severity (anemic form – 11.8%, icteric form – 29.4%). Reproductive losses in women of the main group were revealed 1.8 times more often than in the control group (38.6 and 20.9%, respectively; $p=0.003$). In the main group, 75.5% of patients had one or another acute infectious process during pregnancy. Mothers who gave birth to children with hypertension had high titers of antibodies (anti-A) in the blood and there was no correlation with the severity of HD of the newborn.

Conclusion. According to the existing regulatory documents, it is not recommended to routinely examine all pregnant women with blood group 0(I) for the determination of immune antibodies. It is necessary to identify patients at high risk for the development of HD according to the ABO system and send them to the determination of immune anti-A and anti-B antibodies at 36 weeks.

Keywords: ABO-isoimmunization, hemolytic disease, newborns, ABO system, pregnancy

For citation: Dudareva IuA, Gureva VA, Rucheikina NIu. Obstetric aspects of hemolytic disease of the newborn with ABO-isoimmunization. Gynecology. 2021;23(6):559–562. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201132

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дударева Юлия Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ.
E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545

Гурьева Валентина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ

Ручейкина Наталья Юрьевна – студентка Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ

✉ Iuliia A. Dudareva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Altai State Medical University.
E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545

Valentina A. Gureva – D. Sci. (Med.), Altai State Medical University

Natalia Iu. Rucheikina – Student, Altai State Medical University

Введение

Один из вариантов нарушений иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом – несовместимость по группе крови, резус-фактору или другим редким факторам крови, и при наличии определенных условий она приводит к развитию гемолитической болезни (ГБ) плода и/или новорожденного (ГБП/Н) [1].

В последние годы одной из основных причин анемии и гипербилирубинемии новорожденных является ГБН вследствие несовместимости по системе АВО, встречаемость которой значительно выше (89,6%), чем по резус-конфликту (10,4%), она может развиваться при первой беременности [2]. АВО-изоиммунизация встречается в 15–20% случаев всех беременностей в мире, как правило, в этом случае ГБП/Н протекает в легкой и среднетяжелой форме, в то же время у негроидного и азиатского населения значительно чаще выявляются тяжелые формы заболевания [2, 3]. Степень выраженности клинических проявлений ГБП/Н зависит от показателей материнских анти-А и анти-В алло-антител, плотности АВО-антигенов на эритроцитах плода и новорожденных, а также других факторов [1, 4, 5].

В настоящее время существует определенная позиция согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность», где сказано, что «не рекомендовано рутинно направлять беременную пациентку на определение антител к группе крови 0(I)» [6]. Доказательная база предикции ГБП по системе АВО отсутствует [6], в то же время необходимо еще на антенатальном этапе определить группу беременных высокого риска, у которых возможно развитие ГБП/Н вследствие АВО-изоиммунизации. Именно у этой когорты беременных своевременное обследование и правильная маршрутизация позволяют снизить заболеваемость и значительно смягчить течение заболевания у новорожденного.

Цель исследования – установить прогностически неблагоприятные акушерские предикторы у матерей, новорожденные которых имели ГБП по системе АВО.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул) в 2021 г., которое включало обследование 40 пар «новорожденный-мать». При этом в основную группу вошли 17 новорожденных с подтвержденным диагнозом ГБ по системе АВО и их матери, в контрольную группу включили 23 новорожденных, не имеющих ГБ по системе АВО, и их матери. Критерии исключения из обеих групп: наличие врожденных пороков развития плода и новорожденного, тяжелая экстрагенитальная патология матери, резус-изоиммунизация, многоплодная беременность, информированный отказ от участия в исследовании.

Изучена медицинская документация, которая включала оценку ведения пациенток, результатов обследования, состояния новорожденных на основании изучения историй родов и новорожденных, индивидуальных карт беременных и родильниц, включающих полный комплекс общеклинического, лабораторного, функциональных методов исследования. Обследование новорожденных проводилось по итогам оценки морфофункционального состояния, лабораторного и функциональных методов. Диагностика ГБН осуществлялась на основании клинических данных (степень окрашивания кожных покровов), результатов иммунологического обследования, определения прямой пробы Кумбса, лабораторного обследования (биохимический и клинический анализ крови). Выявление антиэритроцитар-

ных антител (гелевый тест) проводилось методом агглютинация в геле, для этого использовалась венозная кровь (сыворотка – 0,5 мл).

Все пациентки сопоставимы по месту родоразрешения, экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США), статистического процессора IBM SPSS 21. Относительные величины представлены в виде процентных долей с учетом их стандартных отклонений ($p \pm \sigma p$). Оценка значимости представленных величин проводилась с использованием построения таблиц сопряженности 2×2 . При сумме всех частот в таблице меньше 20 и/или при наличии ожидаемых частот менее 5 использовался точный двусторонний критерий Фишера. В случае если сумма частот составила более 20, применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Проверка на тип распределения осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки X , имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение; не имеющие нормального распределения – в виде медианы (Me), минимального (min) и максимального (max) значения. Сравнение количественных признаков, прошедших проверку на соответствие нормального распределения между собой, проводилось с применением двухвыборочного t -теста. При отсутствии признаков нормального распределения использовалось сравнение групп по критерию Манна-Уитни. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. Проводилась оценка относительного риска (ОР) на основании двухходовых таблиц (по общепринятой формуле).

Результаты

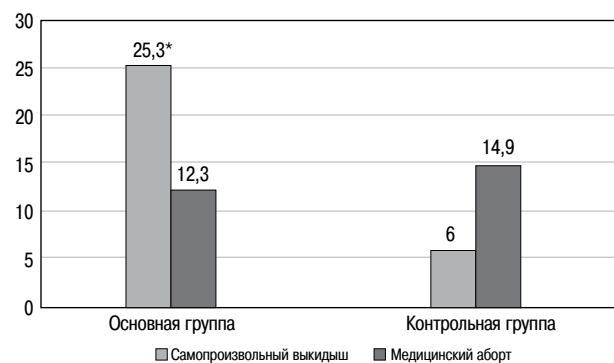
Новорожденные основной группы в 88,2% случаев имели А(II) группу крови, по 1 (11,8%) ребенку – В(III) и АВ(IV). При оценке состояния новорожденных основной группы выявлено, что ГБ легкой степени выявлена в 58,8 $\pm$ 4,2% случаев, средней степени тяжести – в 41,2 $\pm$ 5,2%. Все новорожденные с легкой формой имели желтушную форму ГБ. У детей с ГБ средней степени тяжести в 11,8% случаев была анемическая форма, в 29,4% – желтушная.

При этом больше чем у 1/2 (64,7 $\pm$ 6,2%) новорожденных ГБ развилась в первые 6 ч жизни, а у остальных (35,3%) – в первые 18–36 ч.

При определении билирубина в пуповинной крови новорожденных основной группы показатель составил 55,1 $\pm$ 12,2 мкмоль/л, на 3-и сутки уровень общего билирубина на крови детей – 198,8 $\pm$ 42,2 мкмоль/л. Все новорожденные основной группы в качестве лечения получали консервативную терапию. Выписаны домой на 4-е сутки 2 (11,8%) детей, переведены на 2-й этап выхаживания новорожденных – 15 (88,2%). В контрольной группе 95,7% новорожденных выписаны домой и лишь 4,3% переведены на 2-й этап ($p=0,01$).

В группе беременных с диагностированной ГБН 94,1% женщин имели 0(I) группу крови, при этом в контрольной группе таких пациенток было только 8,7% ($p=0,001$). Вторая группа крови А(II) чаще выявлялась у женщин контрольной группы (43,5%), в основной группе – лишь у 5,9% ($p=0,001$). В контрольной группе 34,8% пациенток имели В(III) группу, 13,0% женщин – АВ(IV); $p=0,01$.

Возраст матерей основной группы составил 31,6 $\pm$ 3,1 года, во 2-й подгруппе – 24,0 $\pm$ 2,2 ($p<0,05$). Первородящих женщин в основной группе было 3 (17,6%), повторнородящих – 82,3%, в контрольной группе первородящих

Рис. 1. Репродуктивные потери у женщин сравниваемых групп (%).**Fig. 1. Reproductive loss in women of the groups compared (%).*** $p < 0,05$ – различия между сравниваемыми группами статистически значимы.

выявлено 21,7%, повторно – 78,3% ($p > 0,05$). В среднем в основной группе у пациенток было 3,4 беременности (Ме 3,4; min1, max9), родов – 2,4 (Ме 2,4; min1, max9), в контрольной группе – 2,9 (min1, max5), родов – 2,2 (min1, max4), без значимых различий ($p > 0,05$).

Репродуктивные потери при расчете на общее количество беременностей у женщин основной группы выявлены в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе (38,6 и 20,9% соответственно; $p = 0,003$). Как показано на рис. 1, среди репродуктивных потерь в основной группе в 4,0 раза чаще встречалось самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед ($p = 0,001$), при этом частота медицинских аборт в сравниваемых группах не различалась ($p > 0,05$).

Анализ особенностей течения беременности показал, что острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) выявлена у более чем 1/2 (58,8%) женщин основной группы, при этом 70,0% этих пациенток перенесли ОРВИ в I триместре. В контрольной группе лишь в 34,8% ($p = 0,01$) случаев отмечена ОРВИ во время беременности, и 37,5% пациенток перенесли данное заболевание в I триместре. Кровотечения во время беременности как проявление угрожающего самопроизвольного выкидыша установлены у 17,6% женщин основной группы, при этом в контрольной группе подобных проявлений не было ($p < 0,05$). Плацентарная недостаточность выявлена у 100,0% пациенток основной группы, в контрольной группе – лишь в 43,5% случаев ($p = 0,001$). Вместе с тем четко прослеживается инфекционный генез данного осложнения беременности, так как практически все беременные (75,5%) основной группы имели тот или иной острый инфекционный процесс во время беременности, а некоторые – с периодическими рецидивами. Так, у женщин основной группы в 16,7% случаев выявлен острый бронхит и фарингит; бессимптомная бактериурия – в 23,5%, острый пиелонефрит – у 23,5% пациенток. Ротавирусная инфекция обнаружена в 5,9% случаев, впрочем, как и острая герпетическая инфекция (5,9%). Вероятнее всего, плацентарная недостаточность, обусловленная инфекционным процессом, увеличивает фетоматеринскую трансфузию и является одним из условий АВО-изоиммунизации и развития ГБН.

При анализе зависимости тяжести ГБН от титра антител матери выявлено, что высокие титры иммунных антител (1:1024) практически с одинаковой частотой имели пациентки как с легкой, так и средней степенью тяжести ГБН (20,0 и 14,3% соответственно; $p = 1,000$); табл. 1.

Следовательно, согласно приведенным данным (см. табл. 1), отсутствует взаимосвязь между уровнем ан-

Таблица 1. Степень тяжести ГБН в зависимости от титра иммунных антител матери**Table 1. Severity of hemolytic disease of the fetus (HDF) depending on the maternal antibody titers**

Титр анти-А-антител в крови матери	ГБН (n=17), абс. (%)	
	легкой степени тяжести (n=10)	средней степени тяжести (n=7)
1:128	1 (10,0)	1 (14,3)
1:256	5 (50,0)	2 (28,6)
1:512	3 (30,0)	2 (28,6)
1:1024	2 (20,0)	1 (14,3)

Примечание: $p > 0,05$ – различия между сравниваемыми группами статистически не значимы.

ти-А-антител в крови матери и степени тяжести ГБ у новорожденных. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5].

При оценке относительного риска развития ГБН в зависимости от различных факторов показано, что острое респираторное вирусное заболевание увеличивает риск в 2,96 раза (ОР 2,96; 95% доверительный интервал ДИ – 2,26–3,53; $p = 0,0001$), острый инфекционный процесс или обострение хронического процесса вне зависимости от локализации, но преимущественно бактериальной природы – в 3,9 раза (ОР 3,86; 95% ДИ 3,16–4,53; $p = 0,0001$). Самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед в анамнезе увеличивает риск развития ГБН у женщин с 0(I) группой крови в 6,2 раза (ОР 6,18; 95% ДИ 5,96–7,16; $p = 0,0001$).

Обсуждение

Согласно существующим нормативным документам [6] рутинно всех беременных с 0(I) группой крови на определение иммунных антител направлять не рекомендуется. Необходимо выделить пациенток группы высокого риска по развитию ГБН вследствие несовместимости по АВО. К группе высокого риска можно отнести женщин, имеющих 0(I) группу крови, у которых в анамнезе были случаи рождения детей с ГБ, репродуктивные потери (самопроизвольное прерывание беременности), во время настоящей беременности перенесли острый инфекционный процесс (вирусной или бактериальной этиологии). Пациенток группы высокого риска необходимо в 36 нед направить на определение иммунных антител анти-А и анти-В. При выявлении иммунных антител требуется отразить данные в медицинской документации и своевременно предоставить неонатологам. Лечение во время беременности ГБН/Н при АВО-изоиммунизации не существует.

Заключение

Таким образом, на антенатальном этапе наблюдения необходимо выделить беременных высокого риска по развитию ГБН по системе АВО, у этой когорты пациенток своевременно провести обследование на выявление иммунных антител (в 36 нед) и составить план маршрутизации, что позволит снизить заболеваемость и значительно смягчить течение заболевания у новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Обухова П.С., Качанов А.В., Позднякова Н.А., Зиганшина М.М. Межгрупповой АВО-конфликт матери и плода: роль антигликановых алло-антител в развитии гемолитической болезни новорожденных.

- Медицинская иммунология*. 2021;23(1):17-34 [Obukhova PS, Kachanov AV, Pozdniakova NA, Ziganshina MM. Mezhrupovoi AVO-konflikt materi i ploda: rol antiglikanovykh allo-antitel v razvitii gemoliticheskoi bolezni novorozhdennykh. *Meditsinskaia immunologiya*. 2021;23(1):17-34 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-AOM-1977
2. Белкина М.Л., Верещагина В.С., Абинова А.В., и др. Особенности течения гемолитической болезни новорожденных в Республике Мордовия по данным ГБУЗ РМ ДРКБ г. Саранска. *Научный форум. Сибирь*. 2019;5(1):65-8 [Belkina ML, Vereshchagina VS, Abinova AV, et al. Osobennosti techeniia gemoliticheskoi bolezni novorozhdennykh v Respublike Mordoviia po dannym GBUZ RM DRKB g. Saranska. *Nauchnyi forum. Sibir*. 2019;5(1):65-8 (in Russian)].
 3. De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang*. 2015;109(2):99-113. DOI:10.1111/vox.12265
 4. Kattimani VS, Ushakiran CB. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. *Int J Contemp Pediatr*. 2018;5(2):605. DOI:10.18203/2349-3291.ijcp20180564
 5. Алексанян К.В., Андрияшина И.В., Белоусова Т.В. Особенности эритроцитарных антигенов системы АВО у новорожденных. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;3:60-5 [Aleksanian KV, Andriushina IV, Belousova TV. Osobennosti eritrotsitarnykh antigenov sistemy AVO u novorozhdennykh. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014;3:60-5 (in Russian)].
 6. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 [Normal'naia beremennost'. *Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii*, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами

И.Ю. Торшин¹, Н.И. Тапильская², Н.К. Тетруашвили³, О.А. Лиманова⁴, С.И. Малявская⁵,
О.А. Громова^{✉1}

¹ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Аннотация

Цель. Достаточная обеспеченность женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3-ПНЖК), витаминами и микроэлементами – важный фактор улучшения течения и исходов беременности. Поэтому в терапевтической практике весьма востребованы способы неинвазивной и быстрой оценки обеспеченности женщин омега-3-ПНЖК: докозагексаеновой, эйкозапентаеновой кислотой и синергидными микронутриентами.

Материалы и методы. Сбор и анализ данных кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) проводились методами топологического анализа данных.

Результаты. Предложена верифицированная 100-балльная шкала для неинвазивной экспресс-оценки статуса женщины по омега-3-ПНЖК. Данная шкала, основанная на установленных корреляциях между омега-3-индексом (процент эйкозапентаеновой кислоты + процент докозагексаеновой кислоты в крови), позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%. Значения балла менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%).

Заключение. Установленные в настоящем исследовании корреляции между сниженной обеспеченностью омега-3-ПНЖК и другими микронутриентами (витаминами Е, К, А, В₁, В₂, РР, В₆, фолатами, магнием, селеном, медью и железом) позволяют предполагать наличие сочетанных дефицитов микронутриентов у женщин с низким значением балла по разработанной шкале.

Ключевые слова: докозагексаеновая кислота, витамины, микроэлементы, нутрициальная поддержка беременности, топологический подход к анализу данных

Для цитирования: Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А., Малявская С.И., Громова О.А. Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Гинекология. 2021;23(6):563–570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249

ORIGINAL ARTICLE

Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age

Ivan Yu. Torshin¹, Natalia I. Tapilskaya², Nana K. Tetruashvili³, Olga A. Limanova⁴, Svetlana I. Malyavskaya⁵,
Olga A. Gromova^{✉1}

¹Federal Research Center "Informatics and Control", Moscow, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

⁵Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Abstract

Aim. Sufficient provision of women of reproductive age with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), vitamins and microelements is an important factor in optimizing the course and outcomes of pregnancy. Therefore, in therapeutic practice, methods of non-invasive and rapid assessment of the supply of omega-3-PUFAs in women: docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA) acid and synergistic micronutrients are in great demand.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление». E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; SPIN-код: 1375-1114

✉ Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center "Computer Science and Control". E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN code: 6317-9833

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center "Computer Science and Control". E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; SPIN code: 1375-1114

Materials and methods. Collection and analysis of data from a cross-sectional study of Russian women of reproductive age (18–35 years old, $n=1368$).

Results. A verified 100-point scale for a non-invasive rapid assessment of a woman's status by omega-3-PUFA is proposed. This scale, based on the established correlations between the omega-3 index (% EPA + % DHA in the blood), makes it possible to identify patients with normal values of the omega-3 index in the blood (more than 4%) with a sensitivity of 65% and a selectivity of 88%. Score values less than 60 correspond to an insufficient value of the omega-3 index (sensitivity – 81%, selectivity – 65%).

Conclusion. The correlations established in this study between the reduced supply of omega-3-PUFAs and other micronutrients (vitamins E, K, A, B₁, B₂, PP, B₆, folates, magnesium, selenium, copper and iron) suggest the presence of combined micronutrient deficiencies in women with low value of the score on the developed scale.

Keywords: docosahexaenoic acid, vitamins, trace elements, nutritional support for pregnancy, topological data analysis

For citation: Torshin IYu, Tapilskaya NI, Tetrushvili NK, Limanova OA, Malyavskaya SI, Gromova OA. Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(6):563–570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249

Введение

В соответствии с концепцией первых 1000 дней жизни адекватное потребление микронутриентов особенно важно в течение 270 дней внутриутробного развития и в первые два года жизни ребенка (730 дней) [1]. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что питание матери во время беременности и лактации определяет нейрофизиологическое развитие, формирование иммунитета и здоровой микробиоты у ребенка [2]. Достаточное потребление микронутриентов женщиной в первые 1000 дней жизни плода/ребенка устраняет метаболические нарушения [3], профилактирует пороки развития плода [4], повышает нутритивное качество материнского молока. В последующем достаточная обеспеченность микронутриентами предупреждает развитие у ребенка хронических заболеваний: ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии [5]. Эффективность включения витаминов и других микронутриентов в программы нутрициальной поддержки беременности проиллюстрирована в сотнях клинических исследований [1, 5].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) – группа микронутриентов, крайне недооцененная в рамках акушерской практики. В то же время омега-3-ПНЖК характеризуются широким спектром молекулярно-физиологических эффектов, включая противовоспалительный, нейропротекторный, офтальмопротекторный, кардиопротекторный, антиаритмический, антиагрегантный и др. [6] Такие виды омега-3-ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), принципиально необходимы для модулирования метаболизма простагландинов и синтеза медиаторов разрешения воспаления (резолвинов, нейропротектинов, маресинов) [7]. Совместно с холином ДГК необходима для нормализации развития недоношенных детей [8]. При дефиците ДГК и ЭПК во время беременности у женщин чаще возникает послеродовая депрессия. У детей, выношенных на фоне дефицита ДГК/ЭПК в организме матери, страдают интеллектуальное развитие, речь и чаще отмечаются патологии зрения [1]. Низкая обеспеченность организма ДГК/ЭПК повышает риск соматических заболеваний и патологий беременности [9].

В кросс-секционном исследовании россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, $n=1225$) показано, что диетарное потребление омега-3-ПНЖК было весьма низким (150 ± 99 мг/сут), а потребление ЭПК и ДГК – чрезвычайно низким: ЭПК – 42 ± 35 мг/сут (рекомендовано 600 мг/сут), ДГК – 39 ± 33 мг/сут (рекомендовано 700 мг/сут). Более низкое суммарное потребление омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) было ассоциировано с синдромами депрессии ($p=0,0104$), дисфункцией сердечного клапана ($p=0,031$), повышенной частотой развития герпесвирусной инфекции ($p=0,0284$). Низкое потребление ЭПК ассоциировано со сниженными уровнями фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона ($p=0,0352$), гипергомоцистеинемией ($p=0,0115$), гиперинсулинемией ($p<0,00001$), патологией печени ($p=0,0061$) и с повышенным накоплением кадмия, ртути и свинца ($p=0,0352$). Более низкое потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией ($p<0,0001$), патологией печени ($p=0,037$), длительным заживлением ран ($p=0,056$), сниженными уровнями фолликулостимулирующего гормона ($p=0,035$), хроническим бронхитом ($p=0,0524$), депрессией ($p=0,011$) и полипрагмазией ($p<0,00001$). В исследованной когорте число женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% ($n=80$). Таким образом, среди россиянок 18–35 лет отмечен выраженный дефицит диетарного потребления ЭПК и ДГК, ассоциированный с комплексом нарушений здоровья [10].

Своевременное выявление женщин с недостаточной обеспеченностью омега-3-ПНЖК важно потому, что дотации стандартизированных форм ЭПК и ДГК являются клинически проверенным способом снижения рисков соматической и репродуктивной патологии. Крупномасштабные исследования GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ASCEND, ORIGIN и десятки других показали, что риск сердечно-сосудистой патологии достоверно снижается по крайней мере на 8–10% при приеме стандартизированных омега-3-ПНЖК [6]. Например, недавний метаанализ 40 исследований ($n=135\,267$) подтвердил снижение риска инфаркта миокарда на 13% (отношение рисков – ОР 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–0,96) и смертности от ишемической болезни сердца на 9% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,98) [11].

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Тетруашвили Нана Картлосовна – д-р мед. наук, зав. 2-м акушерским отд-нием патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-2342-3036

Малаявская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: nauka@nsmu.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824. SPIN-код: 6257-4400

Natalia I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

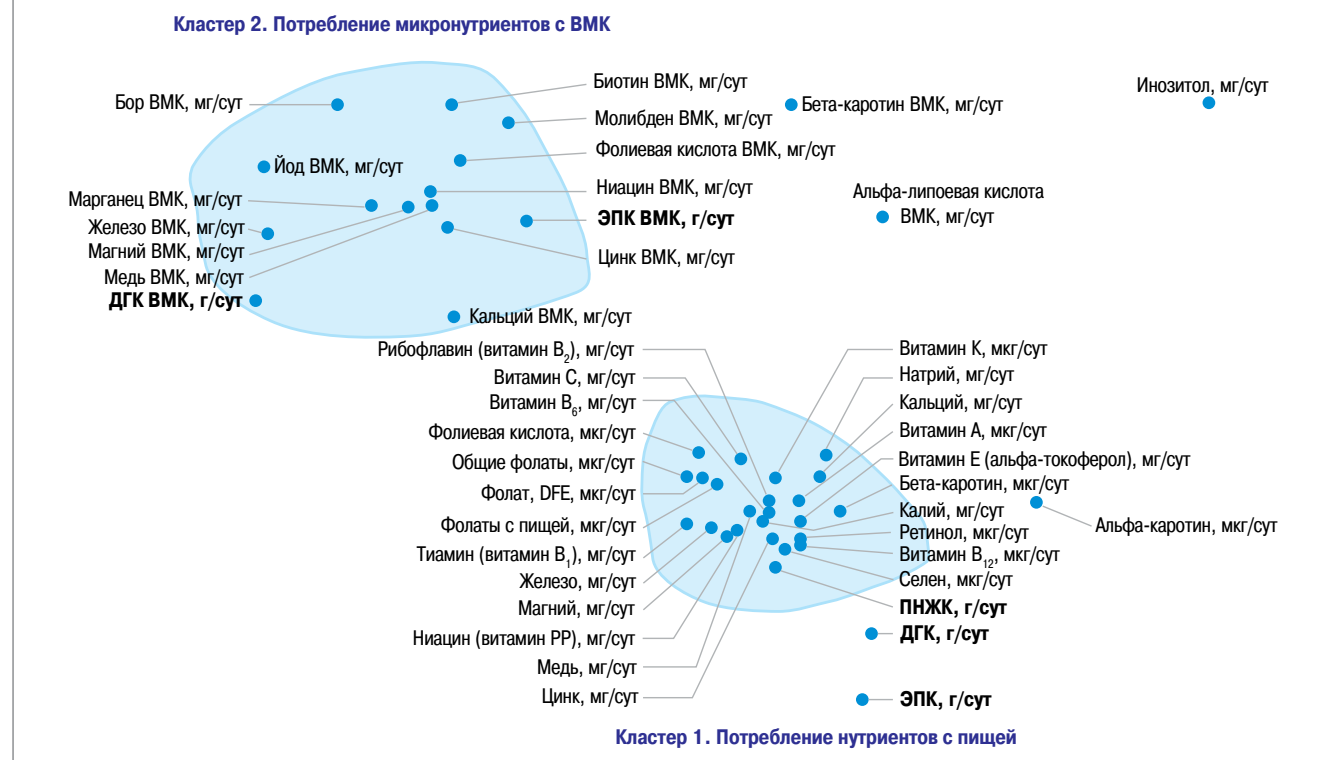
Nana K. Tetrushvili – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: tetrauly@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

Olga A. Limanova – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-2342-3036

Svetlana I. Malyavskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. E-mail: nauka@nsmu.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824; SPIN code: 6257-4400

Рис. 1. Метрическая карта, отражающая ассоциации между обеспеченностью различными микронутриентами в изученной когорте россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368).

Fig. 1. Metric map reflecting the associations between the provision of various micronutrients in the studied cohort of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n=1368).



Систематический анализ 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК в нутрициальной поддержке беременности позволяет утверждать, что беременные должны потреблять по меньшей мере 200 мг/сут ДГК, чтобы достичь содержания ДГК в грудном молоке не менее 0,3% жирных кислот. Кормящим требуется не менее 1000 мг/сут ДГК+ЭПК для достижения содержания 1 г/дл ДГК/ЭПК в молоке через 4 нед после родов [12]. Показана важность дотаций ДГК во время беременности и лактации для профилактики аллергических расстройств и респираторных инфекций у детей [13]. Отметим, что данные клинические результаты относятся только к стандартизированным формам омега-3-ПНЖК, содержащим значительные количества ЭПК и ДГК и минимум посторонних примесей [14].

Подчеркнем, что процитированные выше и другие исследования указали на существование корреляций между различными показателями психофизиологического состояния женщин и показателями их обеспеченности омега-3-ПНЖК. В исследовании [10] показано, что более низкая обеспеченность женщин ДГК и ЭПК ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ($p=0,04$) и с послеродовой депрессией ($p=0,035$). В исследовании женщин с физиологическим течением беременности ($n=108$) был установлен комплекс корреляций между уровнями ЭПК/ДГК в крови и показателями опросников SF-36 и САН (самочувствие, активность, настроение) [15]. Для нормальных условий поддержания адаптационного баланса женщин репродуктивного возраста было показано, что средние рекомендуемые суммарные дозы потребления ДГК женщинами обсуждаются в диапазоне 700–600 мг/сут. Такой уровень обеспеченности может быть результатом суммы потребления ДГК из продуктов питания (напомним: как представлено выше, уровень потребления у женщин 18–35

лет в России составляет 150 ± 99 мг/сут, т.е. всего 10–40% от обсуждаемой нормы) и за счет дополнительного приема ДГК. Поэтому минимальной достаточной дозой ДГК для обогащения рациона принято считать дозу ~400 мг/сут. В настоящее время в России уже начинают появляться подобного рода витаминные, где 400 мг ДГК содержится в одной капсуле, что обеспечивает минимально достаточную дозу. Пример такого комплекса – 9 Месяцев Омегамама от отечественной компании АО «Валента Фарм».

Количественные корреляции такого рода указывают на возможность разработки балльных шкал, позволяющих оценивать обеспеченность женщин омега-3-ПНЖК.

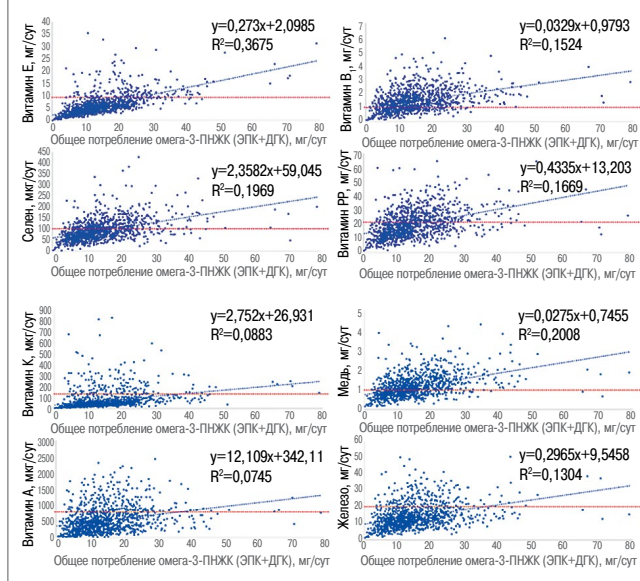
В настоящей работе на основании анализа данных кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, $n=1368$) предложена верифицированная балльная шкала для оценки обеспеченности женщин омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК). Выборка участниц была сформирована на основании базы данных Института микроэлементов (ИМБД) [7], содержащей разностороннюю медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО (<http://trace-elements.ru>). Для анализа комплексных взаимодействий были использованы современные методы топологического анализа данных, разрабатываемые в рамках алгебраического подхода к распознаванию [16].

Материалы и методы

База данных. ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет проведения собственных исследований, но и за счет данных, содержащихся в таких

Рис. 2. Примеры корреляций между диетарным потреблением омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) и различных микронутриентов в когорте россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368). Красные линии, обозначающие нормы рекомендуемого суточного потребления соответствующих микронутриентов, демонстрируют очевидное преобладание недостаточного потребления практически каждого из рассмотренных микронутриентов.

Fig. 2. Examples of correlations between dietary intake of omega-3-PUFA (EPA+DHA) and various micronutrients in a cohort of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n=1368). The red lines denoting the recommended daily intakes of the respective micronutrients make it clear that insufficient intake of almost every micronutrient under consideration is prevalent.



базах, как NCBI, EUROCAT, GPRD и др. Для каждого пациента в ИМБД вводятся: демографические параметры; род занятий; антропометрические параметры; сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы; оценка физической активности; сведения об употреблении алкоголя и курении табака; данные стандартного и биохимического анализа крови (в том числе значения глюкозы, инсулина, гомоцистеина, С-пептида, гликированного гемоглобина, витаминов, магния, меди, цинка, железа, ферритина, С-реактивного белка, уровни различных гормонов, омега-3-индекс и др.); подробный медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.); оценки психофизиологического состояния по различным шкалам (САН, SF-36 и др.); оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты.

Методы анализа данных. Для статистической обработки результатов исследования использовались критерии χ^2 , Т-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента (программный пакет Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel). Для сравнения двух групп с нормально распределенными числовыми данными использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения числовых показателей, распределение которых отличалось от нормального, использован критерий Вилкоксона. Для анализа всей совокупности корреляций между показателями состояния пациентов использовались современные методы интеллектуального анализа данных: метод анализа метрических

сгущений в пространстве параметров, метод метрических карт [17], методы прогнозирования числовых таргетных переменных [18]. Математические детали использованных методов (в том числе сравнения с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по метрическому анализу данных [16–18].

Результаты

Кросс-секционное исследование женщин 18–35 лет показало низкое потребление омега-3-ПНЖК в среднем по выборке (150 ± 99 мг/сут при норме 600–1000 мг/сут). Массив корреляций показателей состояния пациенток может быть описан в терминах взаимодействий трех кластеров показателей: воспаление, метаболизм сахаров и коморбидных патологий [10]. В настоящей работе большее внимание уделено взаимосвязям между обеспеченностью различными микронутриентами.

Диаграмма на рис. 1 (так называемая метрическая карта) наглядно иллюстрирует весь массив достоверных корреляций между потреблением различных микронутриентов. Метрическая карта представляет каждый показатель точкой на плоскости так, что расстояние между каждой парой точек пропорционально степени взаимодействия (корреляции) между соответствующими параметрами. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров.

Из метрической карты на рис. 1 очевидно, что показатели потребления микронутриентов с пищей и с витаминно-минеральными комплексами (ВМК) формируют два компактных, отделенных друг от друга кластера. Иначе говоря, показатели потребления микронутриентов с пищей в большей степени коррелируют друг с другом, чем с показателями потребления микронутриентов с ВМК (что вполне ожидаемо).

Несмотря на то, что диетарное потребление ДГК и ЭПК по отдельности слабо коррелирует с потреблением других микронутриентов (соответствующие точки находятся вне кластера на рис. 1), суммарное потребление омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) достоверно ассоциировано с потреблением ряда витаминов и микроэлементов. На рис. 2 представлены наиболее выраженные примеры этих корреляций.

В наибольшей степени с потреблением омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) коррелировало потребление жирорастворимых витаминов (Е, К, А). Однако достоверные корреляции, хотя и менее выраженные, были найдены и для водорастворимых витаминов В₁, РР, а также для меди и железа (см. рис. 2). Помимо обозначенных на рис. 2 микронутриентов достоверные корреляции с потреблением омега-3-ПНЖК были также найдены для фолатов ($p=0,051$), магния ($p=0,05$), витамина В₆ ($p=0,054$) и витамина В₂ ($p=0,056$).

Сочетанные дефициты многих микронутриентов, критически важных для развития плода и ребенка в первые 1000 дней жизни, широко распространены среди женщин репродуктивного возраста в России, а также в европейских и азиатских странах. Сниженная обеспеченность женщин такими микронутриентами, как витамины В₆, В₉, Е, магний, селен, цинк, достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, ожирением и частыми острыми респираторными заболеваниями [19], что может негативно влиять на течение беременности. Коррекция рациона питания женщин 18–35 лет (оптимальный возраст для зачатия, вынашивания и рождения ребенка) предполагает использование специальных комплексов микронутриентов, дизайн которых весьма динамично

редактируется по составу компонентов, их дозированию и качеству. Например, в составе ВМК 9 Месяцев Омегама-комплекс проведена замена неорганических малоусвояемых микроэлементных солей на органические формы, с лучшей биодоступностью и органолептикой. Также в состав комплекса включены активная форма фолатов (L-метилфолат кальция) и достаточная доза ДГК (400 мг/сут), применено микрокапсулирование каждого компонента в отдельные нанокапсулы и т.д.

Из метрической карты на рис. 2 следует, что женщинам требуется не только достаточное потребление ЭПК/ДГК, но и нормализация обеспеченности другими микронутриентами: витаминами А, Е, В₂, РР, В₆, В₁₂, фолатами, селеном, железом, марганцем, медью и рядом других. Эти микронутриенты, очевидно, являются синергистами омега-3-ПНЖК. Синергидность действия проявляется прежде всего в профилактике пороков развития и поддержании энергетического метаболизма тканей плода и необходима для поддержания здоровья ребенка в рамках обсуждаемой выше концепции 1000 дней. Рассмотрим эффекты некоторых из этих микронутриентов более подробно.

Витамин В₂ (рибофлавин). В составе кофакторов флавинадениндуклеотида и флавиномононуклеотида витамин В₂ входит более чем в 180 ферментов, многие из которых участвуют в биосинтезе аденозинтрифосфата. В контексте концепции 1000 дней витамин В₂ через свои производные флавинадениндуклеотид и флавиномононуклеотид профилактирует формирование дефектов конечностей, расщелин неба, пороков сердца у плода [20], снижает риск заболеваний кожи, нервной системы и аллергических заболеваний у ребенка. У кормящей матери рибофлавин улучшает энергетический обмен, ускоряя период реабилитации после родов [7]. Применение ДГК/ЭПК во время беременности снижает риск астмы, atopического дерматита у детей [7].

Витамин РР (ниацин, никотинамид) в концепции 1000 дней важен для формирования густой сети капилляров плаценты, поддержки кровотока плода, профилактики врожденных пороков сердца [21]. Заметим, что достаточная обеспеченность беременных ДГК также предупреждает развитие пороков сердца у плода [7]. Кормящим матерям витамин РР необходим для профилактики мастита, нормализации пигментации и влажности кожи, снижения утомляемости, раздражительности, нарушений сна, устранения тахикардии [20]. Применение ДГК/ЭПК во время беременности и лактации снижает риск мастита у женщин в период вскармливания младенцев грудью [7].

Витамин В₆ (пиридоксин) совместно с ДГК проявляет синергидное антидепрессивное действие. Обеспеченность витамином В₆ у кормящих важна для профилактики судорог икроножных мышц, парестезий, кариеса [22]. Совместно с фолатами и витамином В₁₂ витамин В₆ участвует в обезвреживании гомоцистеина и метилировании ДНК [7].

Железо входит в состав коферментов ряда окислительно-восстановительных ферментов (в том числе цитохромов) и как кофактор гемоглобина. Во II триместре беременности кровоток женщины увеличивается на 30%, а в III – на 50%. Железодефицитная анемия чревата нарушениями родовой деятельности, рождением плода с низкой массой тела, гнойно-воспалительными осложнениями после родов, гипогалактией и др. У детей раннего возраста недостаточность железа сопряжена с высоким риском пневмонии, бронхолит, частых острых респираторных заболеваний [7].

Селен. Недостаточность селена у беременных значительно чаще встречается при повторных родах, особенно при

коротких интервалах между родами. Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена во время беременности и повышенным риском внезапной смерти у детей в раннем возрасте, развитием селен-дефицитной кардиомиопатии у роженицы [23]. Дефицит селена может приводить к преждевременному прерыванию беременности, задержке развития плода, преэклампсии [24], послеродовой депрессии [25], повышенной материнской смертности. При анализе здоровья матерей в период лактации (n=305) было установлено, что риск субклинического мастита возрастал у матерей с повышенными концентрациями ДГК, железа, цинка, меди, марганца и селена в образцах молока при условии снижения концентраций этих микронутриентов в крови [26].

Верифицированная балльная шкала для оценки обеспеченности омега-3-ПНЖК у женщин репродуктивного возраста

Таким образом, при анализе потребления различных микронутриентов россиянками репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) сделан важный вывод: именно суммарное потребление омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК), а не ЭПК и ДГК по отдельности, коррелирует с потреблением других микронутриентов и с различными показателями состояния здоровья пациенток.

Как было отмечено ранее, сниженное диетарное потребление ДГК достоверно ассоциировано с депрессивными синдромами, пролапсом митрального клапана, герпетической инфекцией, хроническим бронхитом, астмой, atopическим дерматитом, аутоиммунными заболеваниями, нарушениями слуха, зрения, аутизмом, синдромом гиперактивности и нарушениями внимания, нарушениями вестибулярного аппарата [10]. При нормофизиологическом течении беременности недостаточная обеспеченность омега-3-ПНЖК ассоциирована с достоверными различиями в значениях балльных шкал SF-36 и САН, используемых для оценки психофизиологического состояния обследуемых [15].

Выявленные в работах [10, 15] ассоциации между различными показателями обеспеченности омега-3-ПНЖК и клиническими показателями состояния здоровья пациенток позволяют предположить, что обеспеченность пациентки омега-3-ПНЖК может быть оценена на основании клинических данных, в том числе результатов опроса. Такая шкала разработана с использованием современных математических методов, развиваемых в рамках топологического и метрического подхода к анализу данных [16–18].

Предлагаемая верифицированная балльная шкала (табл. 1) разработана на основании объективных данных о статусе омега-3-ПНЖК пациенток. Для этого в исследуемой когорте женщин репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) выделена подвыборка участниц, для которых измерены уровни ЭПК и ДГК в крови (n=186). На основании этой информации вычислены значения омега-3-индекса (процент ЭПК + процент ДГК среди липидов) и пациентки классифицированы на достаточно обеспеченных омега-3-ПНЖК (значение омега-3-индекса >4%, n=118) и недостаточно обеспеченных (омега-3-индекс <4%, n=68).

Далее в соответствии с методологией научной школы академика Российской академии наук Ю.И. Журавлева [16] проводился поиск наиболее точного решения задачи классификации пациенток на два класса: «недостаточно обеспеченных» омега-3-ПНЖК и «достаточно обеспеченных». В качестве признаков описаний использовался массив клинической информации, включающий описания симптоматики и результаты опроса пациенток (всего 356 признаков). Поиск решения данной задачи производился в виде

Таблица 1. Верифицированная балльная шкала для неинвазивной оценки значений омега-3-индекса женщин репродуктивного возраста на основании опросника**Table 1. A verified scale for non-invasive, questionnaire-based assessment of omega-3 index values in women of reproductive age**

Вопрос	Вес	Балл
За последние 1–2 мес чаще испытываю внутреннее беспокойство (1–5 баллов: 1 – нет, совсем не так; 2 – эпизодически испытываю беспокойство; 3 – часто испытываю беспокойство; 4 – постоянно испытываю беспокойство; 5 – да, стала гораздо более обеспокоенной и раздражительной)	-0,050	
За последние 1–2 мес испытываю боли в теле (1–7 баллов: 1 – нет, не испытываю; 2 – весьма слабую боль; 3 – слабую боль; 4 – слабую боль, но постоянно отвлекающую внимание; 5 – умеренную боль; 6 – довольно сильную боль; 7 – весьма сильную боль)	-0,020	
За последние 1–2 мес чувствую себя менее нервной (1–5 баллов: 1 – нахожусь в постоянном стрессе; 2 – постоянно нервничаю по любому поводу; 3 – часто нервничаю; 4 – эпизодически нервничаю; 5 – да, стала гораздо менее нервной)	0,010	
За последние 1–2 мес стала больше уставать и ощущать упадок сил (1–5 баллов: 1 – да, чувствую себя очень быстро устающей; 2 – постоянно устаю; 3 – часто устаю; 4 – эпизодически чувствую себя быстро устающей; 5 – нет)	0,020	
За последние 1–2 мес снизилась аккуратность выполнения повседневной работы (1 – да, 2 – нет)	0,100	
За последние 1–2 мес обычная работа требует дополнительных усилий (1 – да, 2 – нет)	0,140	
За последние 1–2 мес стало труднее выполнять повседневную работу (1 – да, 2 – нет)	0,160	
За последний год отмечаю ухудшение самочувствия (1–6 баллов: 1 – наоборот, отмечаю существенное улучшение самочувствия; 2 – самочувствие немного улучшилось; 3 – не отмечаю изменений самочувствия за последний год; 4 – самочувствие немного хуже; 5 – самочувствие стало хуже; 6 – самочувствие существенно ухудшилось)	-0,100	
Мое самочувствие позволяет носить сумки из магазина с продуктами (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,120	
Мое самочувствие позволяет подъем по лестнице на 3–4 этажа без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,100	
Мое самочувствие позволяет присесть 4–6 раз без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,090	
Мое самочувствие позволяет переносить физические нагрузки при домашней уборке и приготовлении пищи (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,060	
Мое самочувствие позволяет ходить по городу от перекрестка к перекрестку без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,004	
Мое самочувствие позволяет ходить по городу, свободно преодолевая 500–600 м подряд без одышки (1 – нет, 2 – в некоторой мере, 3 – с легкостью)	0,014	
Мое самочувствие позволяет проходить более 3000 шагов подряд ежедневно (1 – нет, 2 – в некоторой мере, 3 – с легкостью)	0,021	
Мое самочувствие позволяет переносить спортивные нагрузки: бег трусцой/спортивная ходьба на 2–4 км, плавание более 10 мин (1–4 балла: 1 – совсем не позволяет; 2 – занимаюсь 1 раз неделю; 3 – занимаюсь 2–3 раза в неделю; 4 – занимаюсь ежедневно)	0,044	
Итог		
Инструкция к использованию балльной шкалы. Обследуемая вносит числа баллов в правую колонку. Затем количество баллов, начисленных при ответе на каждый вопрос, умножается на вес этого вопроса. Все эти произведения суммируются и записываются в ячейку «Итог». Сумма в ячейке «Итог» умножается на 62,5, и к результату прибавляется число 105. Значение полученного результата более 60 баллов соответствует нормальному показателю омега-3-индекса в крови (более 4%) с вероятностью 90%. Значения балла 60 и менее соответствуют недостаточному уровню омега-3-индекса (менее 4%) с вероятностью 75%		

линейного оператора с решающим правилом в виде порога. При этом с целью контроля переобучения были использованы методы кросс-валидационной оценки качества решений, описанные в работах [17, 18, 27] (10 случайных разбиений группы пациенток в соотношении «случай-контроль», равном 1:1). Оптимальное решение задачи классификации было найдено для 16 признаков с весами, приведенными в табл. 1.

Разработанная шкала основана на оценках самочувствия пациенток в течение временных периодов различной длительности, предшествующих тестированию (дни, месяцы, год). Вопросы, отобранные для шкалы, включают балльные оценки степени беспокойства/раздражения, наличия болей, ощущений прилива/упадка сил, переносимости физических нагрузок различной степени и другие оценки самочувствия (см. табл. 1).

Апробация предлагаемой шкалы, проведенная в ходе кросс-валидационных вычислительных экспериментов, показала, что шкала позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%. Значения балла по разработанной шкале менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%).

Существование выраженных корреляций между уровнем потребления омега-3-ПНЖК и витаминов (см. рис. 1, 2) указывает на возможность того, что у пациенток с низкими значениями балла по шкале также присутствуют и дефициты других микронутриентов (в частности витаминов А, Е, К, В₁, В₂, В₆, РР, фолатов и микронутриентов меди, железа, магния, селена). Поэтому низкий балл по шкале может рассмат-

риваться как показание для назначения ВМК, содержащих ДГК/ЭПК и другие микронутриенты.

Заключение

Применение ВМК у беременных весьма важно для профилактики патологий беременности и врожденных пороков развития плода. Необходимость нутрициальной поддержки беременных вполне очевидна в связи с тяжелыми последствиями дефицитов йода, железа, фолатов и других витаминов группы В, витаминов А, D, Е и др. Недостаточная обеспеченность этими микронутриентами беременных и кормящих женщин способствует формированию нарушений развития плода и патологий беременности. Для нормального течения беременности и развития плода большую роль играют также эссенциальные липиды – омега-3-ПНЖК, дефицит потребления которых отмечен у 80% россиянок.

В настоящей работе предложена балльная шкала для оценки обеспеченности женщины омега-3 ПНЖК (ДГК+ЭПК), верифицированная по результатам измерений омега-3-индекса в крови. Значения балла по разработанной шкале менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%). Предлагаемая шкала также позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%.

Данная шкала сформирована из 16 простых вопросов, на которые могут адекватно ответить подавляющее большинство пациенток женских консультаций. Врач, получивший результаты заполнения этого опросника, может с легкостью

вычислить общее значение балла по шкале и сделать экспресс-оценку обеспеченности конкретной пациентки омега-3-ПНЖК. Такая экспресс-оценка позволяет осуществлять персонализированное назначение ВМК на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3-ПНЖК в комплексе с витаминами группы В и эссенциальными микроэлементами.

При выборе ВМК для нутрициальной поддержки беременности следует учитывать особенности фармацевтического дизайна композиции микронутриентов. Например, сильными сторонами композиции ВМК 9 Месяцев Омега-мама-комплекс, как упоминалось ранее, являются:

- 1) использование ДГК в достаточно высоких дозах (400 мг);
- 2) использование активных фолатов (530 мкг, L-метилфолат кальция);
- 3) наличие органических форм микроэлементов (железа фумарат, меди цитрат, цинка цитрат, марганца глюконат);
- 4) разделение суточной порции ВМК на 1 капсулу с ДГК и на 1 таблетку с остальными микронутриентами, подвергнутыми микрокапсулированию. Перечисленные особенности композиции данного ВМК обеспечивают хорошие органолептические свойства ВМК, высокую усвояемость фолатов и ДГК, а также возможность использования ВМК в прегравидарной подготовке, в течение всей беременности и во время лактации.

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

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

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

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20-07-00537.

Funding source. The study was supported by the RFBR grant No. 20-07-00537.

Литература/References

1. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891. DOI:10.3390/nu11122891
2. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131-47. DOI:10.1016/j.tim.2018.09.008
3. Mayneris-Perxachs J, Swann JR. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life. *Eur J Nutr*. 2019;58(3):909-30. DOI:10.1007/s00394-018-1679-0
4. Dewey KG, Matias SL, Mridha MK, Arnold CD. Nutrient supplementation during the first 1000 days and growth of infants born to pregnant adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1468(1):25-34. DOI:10.1111/nyas.14191
5. Fogel A, McCrickerd K, Aris IM, et al. Eating behaviors moderate the associations between risk factors in the first 1000 days and adiposity outcomes at 6 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(5):997-1006. DOI:10.1093/ajcn/nqaa052
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):91-114 [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. Concerning the “repression” of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Farmakoekonomika. Modern pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):91-114 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114
7. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
8. Bernhard W, Böckmann K, Maas C, et al. Combined choline and DHA supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):729-39. DOI:10.1007/s00394-019-01940-7
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сони́на Н.П., Керимкулова Н.В. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. Вопросы эффективности и безопасности. *Земский врач*. 2013;3(20):39-46 [Gromova OA, Torshin IYu, Sonina NP, Kerimkulova NV. How much omega-3 PUFA should be prescribed for a pregnant woman? About the prophylactic, therapeutic and excess dose. On the dosage of omega-3 PUFA in somatic and obstetric pathology. Efficiency and safety issues. *Zemsky doctor*. 2013;3(20):39-46 (in Russian)].
10. Лиманова О.А., Громова О.А., Волков А.Ю., и др. Низкое потребление омега-3-ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ*. 2017;10:2-9 [Limanova OA, Gromova OA, Volkov AYU, et al. Low consumption of omega-3-PUFAs of polyunsaturated fatty acids and the risk of various diseases in women of reproductive age. *RMZh*. 2017;10:2-9 (in Russian)].
11. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):304-13. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.08.034
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. *Гинекология*. 2020;22(5):61-9 [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Malyavskaya SI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing issues. *Gynecology*. 2020;22(5):61-9 [(in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.5.200424
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., и др. Профилактика аллергических заболеваний у детей на грудном вскармливании: роль докозагексаеновой кислоты. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):133-43 [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, et al. Prevention of allergic diseases in breastfed children: the role of docosahexaenoic acid. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):133-43 (in Russian)].
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020;60(5):47-56 [Torshin IYu, Gromova OA, Zaichik BTs, Ruzhitskiy AO. Comprehensive study of the composition of fish oil extracts and quantitative criteria for distinguishing between standardized extracts of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Cardiology*. 2020;60(5):47-56 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1053
15. Громова О.А., Песерова Е.В., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Опыт применения витаминно-минерального комплекса «Прегномама» у женщин с физиологическим течением беременности. *Акушерство*

- и гинекология. 2021;6:122-30 [Gromova OA, Pesegova EV, Torshin IYu, Tetruashvili NK. Experience of using the vitamin-mineral complex "Preg-nomama" in women with physiological pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;6:122-30 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.6.122.130
16. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):67-76 [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Proceedings of MIPT*. 2011;3(4):67-76 (in Russian)].
17. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99.
18. Torshin IY. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-27.
19. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):5-15 [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient Provision and Women's Health: Intellectual Analysis of Clinical and Epidemiological Data. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(2):5-15 (in Russian)].
20. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS; National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(9):773-9. DOI:10.1002/bdra.20587
21. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr*. 2008;47(7):357-65. DOI:10.1007/s00394-008-0735-6
22. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000179.
23. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент*. 2007;5(14):25-30 [Gromova OA, Gogoleva IV. Selenium – impressive results and application prospects. *Difficult patient*. 2007;5(14):25-30 (in Russian)].
24. Rayman MP, Searle E, Kelly L, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014;112(1):99-111.
25. Mokhber N, Namjoo M, Tara F, et al. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(1):104-8.
26. Samuel TM, De Castro CA, Dubascoux S, et al. Subclinical Mastitis in a European Multicenter Cohort: Prevalence, Impact on Human Milk (HM) Composition, and Association with Infant HM Intake and Growth. *Nutrients*. 2019;12(1):105. DOI:10.3390/nu12010105
27. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577-87.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Сексуальные расстройства у женщин с хроническим сальпингоофоритом как вариант биопсихосоциальной модели

В.Г. Коновалов^{✉1}, В.Д. Менделевич²

¹КУЗ ВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», Воронеж, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Обоснование. Современная гинекология использует все новейшие достижения других медицинских, фундаментальных естественных наук и медицинских технологий. Однако сексопатология у женщин при гинекологических заболеваниях из-за сложности этиопатогенеза остается малоизученной.

Цель. Разработка алгоритма диагностики и выявление структуры сексуальных расстройств (СР) при хроническом сальпингоофорите (ХСО).

Материалы и методы. Обследованы 100 гинекологических пациенток в возрасте 18–38 (в среднем – $27,3 \pm 1,2$) лет с диагнозом ХСО (N70.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10), у 67% из которых выявлены СР. Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, экспериментально-психологический, сексологический, гинекологический, статистический.

Результаты. СР, имеющиеся у 67% женщин с ХСО, чаще (40,3%) имеют смешанную природу. Невротические расстройства представлены соматоформными (F45 по МКБ-10) – 29,9%, тревожно-фобическими (F40 по МКБ-10) – 22,4%, конверсионными (F44 по МКБ-10) – 14,9% расстройствами и неврастениями (F48.0 по МКБ-10) – 7,5%.

Заключение. Тяжесть течения ХСО не всегда соответствует уровню проявлений СР; преобладающей сексуальной дисфункцией является диспареуния (54%). Соматогенная астения, которая по МКБ-10 относится к психическим расстройствам, редуцируется сугубо соматической (гинекологической) терапией. Определена тактика врачей-гинекологов по выявлению СР у женщин с гинекологическими заболеваниями. Проведен углубленный анализ СР при ХСО по двум основным направлениям («сексо» ↔ «гинеко») в домене науки («логия») как варианта современной биопсихосоциальной модели, предложенной в МКБ-11.

Ключевые слова: сексогинекология, биопсихосоциальная модель, сальпингоофорит, психические и сексуальные расстройства

Для цитирования: Коновалов В.Г., Менделевич В.Д. Сексуальные расстройства у женщин с хроническим сальпингоофоритом как вариант биопсихосоциальной модели. Гинекология. 2021;23(6):571–577. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201276

ORIGINAL ARTICLE

Sexual disorders in chronic salpingo-oophoritis as a variant of the biopsychosocial model

Vladislav G. Konovalov^{✉1}, Vladimir D. Mendelevich²

¹Voronezh Regional Clinical Psychoneurological Dispensary, Voronezh, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Modern gynecology uses all the latest achievements of other medical, basic natural sciences and medical technologies. However, sexopathology in women with gynecological diseases, due to the complexity of etiopathogenesis, remains poorly understood.

Aim. Development of a diagnostic algorithm and identification of the structure of sexual disorders (SD) in chronic salpingo-oophoritis (CSO).

Materials and methods. We examined 100 gynecological patients aged 18–38 (on average 27.3 ± 1.2) years with a diagnosis of CSO (N70.1 according to ICD-10), 67% of whom had sexual dysfunctions. Research methods: clinical-psychopathological, psychometric, experimental-psychological, sexological, gynecological, statistical.

Results. SD which are present in 67% of women with CSO, are more often (40.3%) of a mixed nature. Neurotic disorders are represented by somatoform (F45) – 29.9%; anxiety-phobic (F40) – 22.4%; conversion (F44) – 14.9% disorders and neurasthenia (F48.0) – 7.5%.

Conclusion. The severity of the course of CSO does not always correspond to the level of manifestations of sexual dysfunction; the predominant sexual dysfunction is dyspareunia (54%). Somatogenic asthenia, which according to ICD-10 refers to mental disorders, is reduced by purely somatic (gynecological) therapy. The tactics of gynecologists to identify sexual dysfunctions in women with gynecological diseases have been determined. An in-depth analysis of SD in CSO has been carried out in two main directions (“sexo” ↔ “gyneco”) in the domain of science (“logy”) as a variant of the modern biopsychosocial model proposed in ICD-11.

Keywords: sexogynecology, biopsychosocial model, salpingo-oophoritis, mental, behavioral, sexual disorders

For citation: Konovalov VG, Mendelevich VD. Sexual disorders in chronic salpingo-oophoritis as a variant of the biopsychosocial model. Gynecology. 2021;23(6):571–577. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201276

Введение

Особенности гинекологии XX–XXI вв. – интеграция медицинских специальностей (онкогинекология, урогинекология и др.) и синтез сопряженных фундаментальных

естественно-научных дисциплин (биохимия, иммунология, генетика и др.) [1].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) у женщин основные поведенческие

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Коновалов Владислав Геннадьевич – врач-сексолог КУЗ ВО ВОКПНД, зав. областным сексологическим кабинетом Воронежской области. E-mail: medsexvrnobl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6282-3545

Менделевич Владимир Давыдович – д-р мед. наук, проф., дир. Института исследований проблем психического здоровья, зав. каф. медицинской психологии ФГБОУ ВО КГМУ, эксперт Всемирной организации здравоохранения, глав. ред. журнала «Неврологический вестник». ORCID: 0000-0001-8489-3130; SPIN-код: 2302-2590

✉ Vladislav G. Konovalov – sexologist, Voronezh Regional Clinical Psychoneurological Dispensary. E-mail: medsexvrnobl@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6282-3545

Vladimir D. Mendelevich – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8489-3130; SPIN code: 2302-2590

расстройства (ПоР) представлены сексуальными расстройствами – СР (F52 по МКБ-10) и расстройствами сексуального предпочтения (F65 по МКБ-10) [2], т.е. преобладает V (психиатрический) класс. Для диспареунии как ведущего СР при гинекологических заболеваниях (ГЗ) по МКБ-10 существует два шифра: F52.6 (неорганическая) и N94.1 (органическая) [3–4].

Основные отличия между МКБ-10 и МКБ-11 состоят в том, что:

- 1) СР выводятся из психиатрической рубрики в класс «Состояния, связанные с сексуальным здоровьем»;
- 2) СР предлагается рассматривать с позиции не бинарной («соматогенные» и «психогенные» СР), а биопсихосоциальной модели [2]. При этом одно с другим не связано, так как классификация СР во многом основывается на социальных и правовых последствиях болезней с попытками игнорирования клиники психических расстройств (ПсР) и тенденции к ее депатологизации [5].

С одной стороны, классическая биопсихосоциальная модель R.R. Grinker (1964 г.) и G.L. Engel (1977 г.) в медицине имеет недостатки:

- 1) она разработана сугубо для исследования и акцентирования внимания на полиэтиологичности любого заболевания;
- 2) в ней не представлены критерии по внедрению ее в рамках постановки научно-практических целей;
- 3) она является гипотезой без практического подкрепления;
- 4) не создана новая методология и интегративная терапия;
- 5) врачи отдельных специальностей могут рассматривать домены «био-», «психо-» и «социо-» в соответствии со своим научно-практическим опытом и менталитетом.

С другой стороны, биопсихосоциальная модель оптимальна в современной медицине (особенно в психиатрии и при хронических заболеваниях), так как возможно глубокое изучение всех ее доменов: «био-» (биомедицина + генная инженерия), «психо-» (экспериментально-клиническая психология) и «социо-» (моделирование стрессов и ретроспекция кризисов жизни) [6].

Либерализация сексуального поведения [7] и появление эффективной контрацепции – основные причины современной сексуальной революции [8].

Рекреативную (сексуальную) функцию женщин при ГЗ стали чаще рассматривать в соматической медицине, например как в гинекологии [9–11], так и неврологии [12]. В то же время гинекологический подход в большей степени акцентирован на функцию прокреации [1].

Особенности женской сексуальности:

- 1) формируется тесным взаимодействием нейрогормональной, психической и генитосегментарной составляющих копулятивного цикла [4];
- 2) с одной стороны, отсутствует прямое взаимодействие между ее проявлением и гормональным уровнем (женское либидо напрямую не связано с уровнем тестостерона и может снижаться из-за разнообразных влияющих на головной мозг факторов, периферических андрогенорецепторов, при снижении аллопрегнанолона, являющегося агонистом рецепторов γ -аминомасляной кислоты [8]); но, с другой стороны, имеются положительные результаты лечения женского гипоактивного сексуального влечения препаратами тестостерона [13];
- 3) эстрогены потенцируют сексуальность женщин, а тестостерон на фоне психической составляющей влияет на мотивационный аспект либидо [8];

4) усложненность, утонченность, зависимость от психоэмоциональных и психосоциальных факторов, романтизированность, индивидуалистичность [3–4, 8].

Женские СР могут не препятствовать совершению полового акта [4], иметь многочисленные неспецифические предикторы [14], т.е. сложный этиопатогенез.

Соотношение женских СР в общей популяционной выборке составляет разницу 10–57%, по мнению разных авторов: 10–20% (D. Hill и соавт., 2021 [15]), 32% (М.В. Мазуркевич и соавт., 2015 [8]), 40% (Н.Н. Стеняева и соавт., 2021 [14]), 46% (А.И. Федорова, 2016 [4]), 57% (B. Berghmans, 2018 [3]).

СР у женщин могут снижать их фертильность [8, 10]; психологические реакции на бесплодие, затрагивая женскую сущность, способствуют развитию СР [14], приводят к ухудшению качества жизни, расстройству отношений, возникновению тревоги и депрессии [13, 15]). ГЗ отражаются на демографическом кризисе [1, 8].

По мнению отдельных авторов [14], структура СР при ГЗ представлена следующими нозологиями: сниженное сексуальное влечение (F52.0 по МКБ-10) – 56,9%, оргазмическая дисфункция (F52.3 по МКБ-10) – 40,1%, сочетанная диспареуния (F52.6+N94.1 по МКБ-10) – 25,8%, сексуальная ангедония (F52.1 по МКБ-10) – 23,6%, недостаточность lubricации (F52.2 по МКБ-10) – 20,1%, вагинизм психогенного генеза (F52.5 по МКБ-10) – 7,1%.

Условно все ГЗ подразделяются на 3 группы: воспалительные, гормональные и неопластические. У женщин в органах малого таза (ОМТ) преобладают (от 30–38,5 до 60–65%) воспалительные заболевания, обусловленные возрастом доли инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), что связано с изменением сексуального поведения (беспорядочные половые связи, отсутствие барьерной контрацепции) [1]. У женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза и бесплодием выявлено сниженное сексуальное функционирование по индексу женской сексуальности (Female Sexual Function Index – FSFI) $\leq 26,55$: сексуальное влечение ($p=0,01$), недостаточность генитальной реакции ($p=0,04$), коитальная боль ($p=0,03$) [14].

Длительные состояния эмоционального напряжения у гинекологических пациенток из-за несостоятельности их репродуктивно-рекреативного функционирования как отражения базальной женственности могут приводить к психосоматическим расстройствам; при ГЗ возрастает количество ПсР и ПоР, происходит их взаимное утяжеление; тяжесть течения и возможность излечения ГЗ зависят от психического состояния и личностных особенностей женщин; вовлечение психической составляющей копулятивного цикла расширяет спектр ПоР при ГЗ [2, 4, 9, 13, 14, 16, 17].

Мало разработаны вопросы связи ГЗ с СР, что, вероятно, объясняется разнонаправленностью исследований [4, 14]. В то же время СР при ГЗ пытаются лечить, с одной стороны, гормонами, стимуляторами сексуальности, физиотерапией и хирургической операцией, а с другой стороны – сугубо психотерапией; во многих исследованиях постоянно обсуждается тезис о том, что эффективное лечение СР при ГЗ возможно только совместными усилиями врачей нескольких специализаций [2, 4, 8, 9, 12].

В связи с тем, что отдельные нозологические формы ГЗ мало влияют на клинику СР, так как у женщин преобладает алгическое СР – диспареуния [4, 10, 12–17], рассмотрение отдельных СР при ГЗ возможно на примере самого распространенного (60–67%) из них – хронического сальпингоофорита (ХСО) [1].

Цель исследования – разработка алгоритма диагностики и выявление структуры СР при ХСО.

Материалы и методы

С 2012 по 2018 г. обследованы 100 женщин от 18 до 38 (в среднем – $27,3 \pm 1,2$) лет с диагнозом ХСО (N70.1 по МКБ-10), как принимаемых в женских консультациях (10%) и находящихся в гинекологических отделениях стационаров (34%), так и самостоятельно обратившихся на прием в областной сексологический кабинет (56%).

Критерии включения: женщины в возрасте 18–38 лет с диагнозом ХСО в состоянии ремиссии; СР (F52 по МКБ-10), сопровождающиеся невротическими расстройствами – НР (F40–F48 по МКБ-10); соматогенная астения (F06.6 по МКБ-10), обусловленная длительно протекающим ХСО. Длительность наблюдения за СР при ХСО – 1 год.

Критерии исключения: шизофрения, шизотипическое расстройство, эндогенные аффективные расстройства, расстройства зрелой личности, эпилепсия, умственная отсталость; острые вирусные инфекции в гениталиях; эндокринологические заболевания, беременность и лактация; получение женщинами психотропной терапии (в течение нескольких месяцев до настоящего исследования).

У всех женщин на момент осмотра ХСО был вне обострения, что подтверждалось данными медицинской документации врачей акушеров-гинекологов, сбором акушерско-гинекологического анамнеза, объективного бимануального исследования (отсутствовали отечные и пастозные придатки); аксиллярная температура и общий анализ крови (лейкоциты и скорость оседания эритроцитов) находились в пределах нормы, отсутствовали воспалительные выделения из половых путей. Болевой синдром в области придатков матки у женщин отсутствовал, но имелся при гинекологическом обследовании и коитусе.

Женщины с ХСО (n=100) разделены на группы по следующим критериям: основные – наличие или отсутствие СР и ПсР; дополнительные – длительность ХСО, тип генитальной микрофлоры: специфическая и неспецифическая (основно-патогенная), смешанная или единичная; спаечный процесс в ОМТ (СП-ОМТ), основные значимые критерии психосексуального развития. Акцент на смешанной специфической микрофлоре сделан только потому, что при ней без лечения СП-ОМТ образуются быстрее; но подобная микрофлора не является критерием степени тяжести течения ХСО [1].

Выделены следующие группы пациенток с ХСО, имевших различные СР и ПсР (n=100):

- 1-я (n=17) – органическое СР (органическая диспареуния – N94.1 по МКБ-10 + соматогенная астения – F06.6 по МКБ-10), но без НР (ХСО → СП-ОМТ и соматогенная астения → усиление болевых ощущений → нет психогений → органическая диспареуния).
- 2-я (n=20) – СР, обусловленные психологической реакцией на заболевание ХСО с осложнениями, так и самим СП-ОМТ (ХСО → НР → СР; ХСО → СП-ОМТ → болевые ощущения → органическо-психогенная диспареуния и притупление оргазма).
- 3-я (n=30) – дебютирующие СР, обусловленные сексуальным дизонтогенезом (СДО): из-за задержек и дисгармоний психо- и соматосексуального развития у женщин не пробудился сексуальный компонент либидо и не сформировался рефлекс оргазма; далее происходило постепенное наслоение НР (сексуальные реакции подавлялись), а потом ХСО (присоединялись психогенно-органическая диспареуния и притупление оргазма): СДО СР → СДО-психогенные СР → СДО-психогенно-органические СР, т.е. СР утяжелялись.
- 4-я (n=33) – контрольная (К) – ХСО, но без СР и без НР.

Гормональный профиль на 6-й день цикла (кроме прогестерона – на 21-й день) у всех женщин с ХСО определялся для того, чтобы исключить эндокринное влияние на половую функцию. За 2 мес до исследования женщины не принимали оральных контрацептивов. Не выявлено достоверных статистических различий по уровням гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона свободного, пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина свободных, антител к тиреопероксидазе) между группами женщин с ХСО, так как последний был вне обострения.

Методы исследования: клиничко-психопатологический, психометрический с клиническими шкалами, экспериментально-психологический, сексологический, гинекологический с выписками из медкарт (ультразвуковое исследование – УЗИ ОМТ, гистеросальпингография, сальпингография, лапароскопия, лабораторный анализ на ИППП – полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, бакпосев), статистический (StatSoft Statistica 10).

Результаты

Проведенный анализ литературы показал, что современная гинекология использует все новейшие достижения других медицинских, фундаментальных естественных наук и медицинских технологий. Однако СР у женщин при ГЗ, имея сложный этиопатогенез, остаются малоизученными. СР у женщин рассмотрены на примере преобладающего ГЗ – ХСО.

Женщины в 1-й группе по возрасту были несколько старше ($29,0 \pm 0,8$ года), чем во 2-й ($25,2 \pm 1,3$ года). Большинство женщин всех изучаемых групп имели среднее профессиональное образование (42%), состояли в браке (54%) или имели постоянного полового партнера (31%). Дети имелись у 52% женщин. Меньше всего детей (35,3%) было у пациенток 1-й группы (17% от общей выборки). По группам трубно-перитонеальное бесплодие (подтверждено сальпингографией) распределилось следующим образом: 64,7% – 1-я, 25% – 2-я, 10% – 3-я, 6,1% – 4-я. Особенности пубертата: 1-я группа – задержка (29,4%), 2-я – торможение (15%), 3-я – дисгармония (70%), 4-я – гармония (57,6%). У 67% из 100 женщин с ХСО выявлялись не только СР, но и психопатология: во 2 и 3-й группе – НР, а в 1-й – соматогенная астения, обусловленная длительно и тяжело протекающим ХСО.

Выявлены клинические закономерности формирования структуры СР и ПсР на фоне ХСО:

1) СР (подрубрика F52 по МКБ-10);

2) ПсР:

а) НР (F40–F48),

б) наличие и степень выраженности соматогенной астении, обусловленной ХСО (F06.6 по МКБ-10).

Отсутствие барьерных методов контрацепции (при сексуальной активности с разными половыми партнерами) привело к тому, что определенный преобладающий тип генитальной микрофлоры (ИППП) инициировал развитие ХСО, обусловил его тяжесть и осложнения. Формирование СР, таким образом, происходило как на фоне астении с соматогенным радикалом, так и с присоединившимися или уже имевшимися НР, что, в свою очередь, существенно усложняло течение клинической картины ХСО и непосредственно СР.

Методы контрацепции (как фактор сдерживания заражения ИППП и сексуального удовлетворения) по преобладанию в группах распределились следующим образом: 1-я группа – coitus interruptus (35,3%); 2-я – внутриматочная

спираль (25,0%); 3-я – презерватив (33,3%); 4-я (К) – комбинированные оральные контрацептивы (42,4%) и презерватив (39,4%). Преобладающее число женщин, не использовавших никаких методов контрацепции, было во 2-й (55,4%) и 1-й (47,1%) группах. Незащищенный коитус во время месячных преобладал у женщин 2-й группы (45,0%).

В анамнезе у женщин с ХСО выявлялась микрофлора (ИППП):

1. Наиболее агрессивная, смешанная специфическая – в трех группах. В 1-й группе – 100%: *Trichomonas vaginalis* + *Chlamydia trachomatis* (50,0%), *T. vaginalis* + *Neisseria gonorrhoeae* (25,0%), *N. gonorrhoeae* + *C. trachomatis* (25,0%); во 2-й группе – 25,0%: *T. vaginalis* + *C. trachomatis* (10,0%), *T. vaginalis* + *N. gonorrhoeae* (10,0%), *N. gonorrhoeae* + *T. vaginalis* + *C. trachomatis* (5,0%); в 4-й (К) группе – 15,2%: *T. vaginalis* + *C. trachomatis* (9,1%), *T. vaginalis* + *N. gonorrhoeae* (3,3%), *N. gonorrhoeae* + *C. trachomatis* (3,3%).
2. Единичная специфическая – в трех группах: 2 и 3-я – по 40%, 4-я (К) – 27,3%.
3. Неспецифическая (условно-патогенная) – во всех группах: 1-я – 82,4%, 2-я – 70,0%, 3-я – 56,7%, 4-я (К) – 72,7%. Наибольшее влияние эта микрофлора оказывала на женщин с минимумом агрессивных ИППП в 3-й группе: *Ureaplasma urealyticum* (16,7%), *Streptococcus agalactiae* (16,7%), *Staphylococcus aureus* (13,3%) и *Mycoplasma genitalium* (10,0%). Между 1-й и остальными группами имелись статистические различия ($p < 0,05$) по преобладанию смешанной специфической микрофлоры.

Общая длительность ХСО по группам: 1-я – $5,5 \pm 0,4$ года, 2-я – $4,2 \pm 1,2$ года, 3-я – $4,6 \pm 1,4$ года, 4-я (К) – $3,6 \pm 0,5$ года. По продолжительности основного алгического СР, диспареунии распределение в группах составило: 1-я группа – $1,6 \pm 0,3$ года, 2-я – $2,0 \pm 0,4$ года, 3-я – $7,9 \pm 1,5$ года, в 4-й (К) она отсутствовала. Разница между общей длительностью ГЗ и диспареунией на фоне ХСО в группах: 1-я группа – $3,9 \pm 0,1$ года, 2-я – $4,6 \pm 1,3$ года, 3-я – $5,3 \pm 1,5$ года. В 1-й группе ХСО был наиболее тяжелым, в связи с чем соматогенная астенция проявлялась в максимальной степени (даже при попытках и реализации сексуальной активности) среди всех обследуемых женщин. В связи с тем, что у 100% женщин 2–3-й групп поражена психическая составляющая копулятивного цикла из-за НР, диспареунии смешанного и психогенного генеза у них сочеталась с притуплением оргазма (коитального – во 2-й группе и ипсационного – в 3-й). Во 2–3-й группах НР поддерживали болевую симптоматику и усиливали эмоциональную окраску болей при половом акте.

СП-ОМТ по группам: 1-я (100% смешанная специфическая микрофлора в анамнезе) – 100%; 2-я – 50%, 3-я – 56,7%, 4-я (К) – 33,3%. В 4-й группе СП-ОМТ имел незначительную выраженность из-за меньшей ($3,6 \pm 0,5$ года), чем в 1-й ($5,5 \pm 0,4$ года), длительности ХСО и отсутствия 100% смешанной специфической микрофлоры; наблюдался преимущественно у стеничных личностей, у которых не возникало НР в связи с самим фактом наличия у них ХСО и которые не уклонялись от сексуальной активности. Длительность течения ХСО между группами достоверно различалась ($p < 0,05$): 1 и 2-я группы – $p = 0,021$, 1 и 4-я группы – $p = 0,0001$. Общая длительность воспаления, вызванного смешанной специфической микрофлорой, у женщин с СР составила $5,5 \pm 0,2$ года, а в 4-й (К) группе этот показатель составил всего $1,1 \pm 0,1$ года. У женщин 4-й группы из-за меньшей длительности ХСО и гораздо меньшего наличия смешанной специфической микрофлоры, чем в 1-й группе, на фоне отсутствия ПсР и преобладания стеничных («стрес-

соустойчивых») личностных акцентуаций выраженных СП-ОМТ и СР не сформировалось.

С одной стороны, в гинекологической литературе нет общепринятых критериев степени тяжести ГЗ на основании, например, маркеров гемостаза и воспаления; но с другой – есть данные, что клиническая картина ГЗ может им не соответствовать [1]. Кроме того, использовались сведения анамнеза и динамического наблюдения ХСО из медкарт врачей – акушеров-гинекологов. Таким образом, условно выделены следующие критерии для диагностики степени тяжести ХСО: количество обострений в год, СП-ОМТ и трубно-перитонеальное бесплодие на фоне преобладания определенной микрофлоры в анамнезе. Степень тяжести может быть:

- 1) тяжелой: обострения 4–6 раз в год, СП-ОМТ – 100% и трубно-перитонеальное бесплодие – 100% (смешанная специфическая микрофлора);
- 2) средней: обострения 2 раза в год, СП-ОМТ – 50% и трубно-перитонеальное бесплодие – 25% (единичная специфическая микрофлора);
- 3) легкой: обострение ≤ 1 раз в год, отсутствуют СП-ОМТ и трубно-перитонеальное бесплодие (условно-патогенная микрофлора).

Степень тяжести течения ХСО: в 1-й группе тяжелая – 76,5%, средняя – 23,5%; во 2-й группе тяжелая – 25%, средняя – 50%, легкая – 25%; в 3-й группе средняя – 56,7%, легкая – 43,3%; в 4-й (К) группе средняя – 33,3%, легкая – 66,7%. По анамнезу проявления болевого синдрома в области придатков матки у женщин при ХСО были минимальными в 4-й группе (69,7%), а максимальными – в 1 и 2-й (100,0%). Выраженная аффективная окраска жалоб преобладала у женщин в 1-й (76,7%) и 2-й (60,0%) группах: это свидетельствует о том, что боль имеет биологический, сенсорный (интенсивность ощущений), эмоциональный (неприятность переживаний и ожидание ее возникновения) и когнитивный (катастрофизация и смысл) компоненты [18]; и именно три последних (дополнительных) компонента преобладали у женщин при ХСО с НР.

Особенности отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с ХСО в группах: существенных отличий по возрасту менархе не было (от $12,7 \pm 0,5$ года в 4-й группе до $13,3 \pm 0,9$ года в 1-й); предменструальный синдром преобладал во 2-й группе (65,0%); наименьшее число беременностей было при самом тяжелом ХСО в 1-й группе (52,9%); эктопические беременности – в 1-й (35,3%); гестозы – во 2-й (45,0%); угрозы прерывания беременностей – в 3-й (43,3%); больше всего медабортов – в 3-й (33,3%) и 2-й (30,0%). Таким образом, абсолютно во всех группах женщин, включая контроль, имелся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, что утяжеляло как СР, так и течение самого ХСО.

Преобладающие личностные акцентуации («усиление отдельных черт личности как вариант нормы») у женщин с ХСО были представлены следующими радикалами: гипертимная ($11 \pm 0,4$ балла) и истероидная ($15 \pm 0,4$ балла) акцентуации – по 25%; эпилептоидная ($11 \pm 0,6$ балла) и психастеническая (11 ± 1 балл) акцентуации – по 19%. Общая доля радикалов стеничных личностных акцентуаций (гипертимные и эпилептоидные) составила 44%: 100% женщин в 1-й группе и 81,8% в 4-й. Группы женщин с ХСО статистически значимо ($p < 0,05$) различались по двум стеничным акцентуациям: гипертимной – 1 и 2-я ($p = 0,006$), 1 и 3-я ($p = 0,007$), 1 и 4-я (К; $p = 0,007$) и эпилептоидной – 1 и 4-я (К; $p = 0,045$), 3 и 4-я (К; $p = 0,035$). Общая доля радикалов стеничных личностных акцентуаций (гипертимные и эпилептоидные) составила 44%: 100% – 1-я группа и 81,8% – 4-я.

Группы женщин с ХСО значимо ($p < 0,05$) различались как по уровню депрессии шкалы Гамильтона ($p = 0,000$), так и по уровню тревоги Спилберга–Ханина ($p = 0,000$). Однако в 1 и 4-й группе аффективная патология не выявлялась.

У женщин с ХСО ПсР включали соматогенную астению (17%) и НР (50%): соматоформные расстройства (F45 по МКБ-10) – 29,9%; соматизированное (F45.0) и ипохондрическое (F45.2) – по 50%; тревожно-фобическое (F40) – 22,4%; конверсионное (F44) – 14,9%; неврастения (F48.0) – 7,5%.

НР клинико-патогенетически формировались по двум направлениям:

- 1) как психологическая реакция на ХСО и его осложнения (вторично) – 100% соматоформные расстройства;
- 2) задолго до ХСО у женщин уже имелись НР (первично) и обусловленные ими психогенные СР. Роль ХСО в этом случае сводилась к активации «дремлющей» психопатологии.

НР обнаруживались у женщин только во 2 и 3-й группах, однако их длительность ($1,7 \pm 0,2$ года) во 2-й группе была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 3-й ($9,2 \pm 0,7$ года), при этом во 2-й группе они являлись следствием психогенности на ХСО, а в 3-й постепенно формировались еще с детства, задолго до ХСО.

У женщин с ХСО течение их СР утяжеляла соматогенная (25,4%) и соматогенно-психогенная (74,6%) астения. Подобные астенические состояния дифференцировали по клиническим проявлениям, анамнезу и результативности терапии (как последствия лечения ХСО или антиастенической психофармакотерапии).

СР (67%) у женщин с ХСО чаще (40,3%) имеют смешанный генез, испытывая одновременное влияние соматогенного (ХСО с осложнениями) и психопатологического (НР и соматогенная астения) факторов; в связи с этим такие СР имеют тенденцию к длительному и тяжелому течению, труднее поддаются диагностике и терапии, так как оба эти фактора могут взаимно маскироваться. Основные СР при ХСО включали диспареунию – 54%, оргазмическую дисфункцию – 44% и снижение либидо – 38%. Диспареуния смешанного (27%) генеза преобладала над сугубо органической (17%). Притупление оргазма возникало вторично на фоне диспареунии. Первичная коитальная и абсолютная аноргазмия обуславливались СДО, подавлением сексуальных реакций НР и негативным партнерским фактором. Критерии диагностики сниженного либидо при диспареунии смешанного и психогенного генеза – субъективные переживания боли, где большее значение имеют ее эмоциональные и когнитивные компоненты [18].

Основное СР при ХСО – органическая диспареуния (N94.1 по МКБ-10) – обусловлено СП-ОМТ, вызванным ХСО, при отсутствии НР; это объективно подтверждалось гинекологическим обследованием, УЗИ ОМТ, анамнезом в меддокументации. Критериями диагностики являлись:

- 1) высокой или средней степени выраженности СП-ОМТ, который вызывал алгические ощущения при половом акте и при гинекологическом обследовании;
- 2) соответствие времени, характера и интенсивности коитальных алгических жалоб четкой анатомической локализации и выраженности СП-ОМТ при ХСО.

Преобладали стеничные женщины – гипертимы (82,4%) и эпилептоиды (17,6%), для которых был характерен определенный «поведенческий рисунок», связанный с отсутствием тревоги за последствия заражения ИППП. Боли присутствовали как при гинекологическом исследовании, так и при половом акте; описывались пациентками как глубокие, тянущие, отдающие в прямую кишку и бедро.

Изучение особенностей родительской семьи и психо-сексуального развития женщин с ХСО позволило выявить значимые межгрупповые различия в частоте встречаемости психических и сексуальных травм детства, доминирования матери в родительской семье, асексуального репрессивного воспитания, физической и вербальной агрессии со стороны родителей в детстве. Перечисленные признаки чаще всего встречались у женщин 3-й группы и реже всего – 1-й, что свидетельствует об их значении в формировании конституциональной готовности как к НР, так и психогенным СР.

Основные факторы формирования СР при ХСО:

- а) органическая диспареуния: длительность ($\beta = 0,852$) персистенции и общее количество ($\beta = 0,744$) смешанной специфической генитальной микрофлоры;
- б) психогенная диспареуния: сенситивная акцентуация личности ($\beta = 0,758$), отрицательный материнский образ ($\beta = 0,648$) в детстве, соматизированное расстройство ($\beta = 0,333$);
- в) расстройство оргазма: тревожно-фобическое расстройство ($\beta = 0,691$), негативный партнерский фактор ($\beta = 0,664$);
- г) снижение либидо: НР ($\beta = 0,783$), психогенности на длительное течение ХСО с единичной условно-патогенной микрофлорой ($\beta = 0,776$);
- д) диспареуния смешанного генеза и притупление оргазма: НР ($\beta = 0,608$) – тревожно-фобическое ($\beta = 0,691$) и ипохондрическое ($\beta = 0,548$); негативный партнерский фактор ($\beta = 0,578$); количество единичной смешанной микрофлоры ($\beta = 0,512$), СП-ОМТ ($\beta = 0,550$).

На основании изучения литературы и результатов практических исследований можно сделать вывод, что многообразие СР у женщин при ХСО зависит от наличия у них явной или скрытой психопатологии (преобладали НР), а скорость образования СР (акцент на алгическом СР – диспареунии) в большей степени зависит от типа микрофлоры, тяжести и длительности течения ХСО [3–4, 17].

Тактика гинекологов при подозрении на СР при ГЗ должна основываться на дифференциальной диагностике (органические, смешанные и психогенные СР) с целью исключения вовлечения психической составляющей, когда женщины уклоняются от интимной жизни. Особо можно отметить, что если длительное (более 3 мес) соматическое лечение ГЗ не редуцирует СР, клиника СР усложняется (снижается либидо, возникают сексуальная ангедония, нарушение оргазма и др.). В то же время необходимо учитывать возможный измененный гормональный фон при ГЗ. Многообразие ГЗ не увеличивает число СР, так как основными из них являются: диспареуния (как отражение соматогенного фактора) и притупление оргазма (как отражение соматогенного и психогенного факторов); снижение либидо, lubricации, сексуальная ангедония (как отражение психогенного фактора). Минимальным уровнем обследования для выявления СР при ГЗ врачами-гинекологами могут быть опросники сексуальной формулы женщин и FSFI.

Часто отмечается, что проблема СР и хронической тазовой боли при ГЗ является полиэтиологической и не может быть решена с позиции врача одной специальности, и при этом рекомендуется параллельное лечение у многих специалистов («лечение по кругу») [4, 8, 9, 11–17], но такой вариант можно назвать несколько устаревшим, консервативным и неоптимальным.

Может использоваться «командный» (интегративный) подход как объединение в одно целое результатов диагностики и терапии СР при ГЗ специалистами психологического и соматического направлений. Врач-сексолог, имеющий,

как правило, психиатрическое образование, не будет углубляться в ИППП и «анатомические нарушения» женской генитальной сферы, а врачи-гинекологи могут «обходить» психопатологию; таким образом, будет создаваться тенденция ответственности только за свой сегмент работы. Тогда врач-гинеколог только предоставляет объективные данные о наличии или отсутствии органических изменений в ОМТ у женщин при ГЗ и результаты проведенной соматической терапии. Однако координатором в таком подходе должен быть врач-сексолог, так как сексология – междисциплинарная интегративная наука. Как правило, в связи с определенным менталитетом [4] женщины с СР при ГЗ к врачу-сексологу обращаются уже после длительного лечения у врача-гинеколога, поэтому в отличие от функциональных женских СР у них уже имеется большое число объективных лабораторно-инструментальных и гинекологических методов подтверждения СР (алгических, связанных с притуплением оргазма и смазкой).

Однозначно понимая, что сексология – интегративная наука, мы провели углубленный анализ СР при ХСО по двум основным направлениям («сексо» ↔ «гинеко») в домене науки («логия») как варианта современной биопсихосоциальной модели, предложенной в МКБ-11. В дальнейшем такой многоаспектный, комплексный подход можно распространить и на другие ГЗ, но, естественно, с учетом измененного гормонального фона. Объект исследования – гинекологические пациентки, предмет – СР при ГЗ. Субъект – врач, имеющий специализацию по акушерству-гинекологии, психиатрии и сексологии. Такие выводы были сделаны на основании практического изучения и терапии СР при ХСО. Возможность взаимодействия с подобными пациентками одного специалиста, который может заниматься всеми доменами («био-», «психо-» или «социо-») в равной степени, позволит реализовать комплексный интегрирующий подход, который объективно будет в большей степени нозологичен, чем симптоматичен. Это оптимальный подход к СР при ГЗ, позволяющий избежать длительной консервативной гинекологической терапии (а при ее неэффективности – и оперативных вмешательств); он основывается на принципах доказательной медицины [19] как беспристрастное, аргументированное и рациональное использование современных научных данных и методик при индивидуализированной терапии в работе с пациентками.

Заключение

Анализ ИППП, ХСО и его осложнений (СП-ОМТ и трубно-перитонеального бесплодия), отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, ПсР (соматогенная, смешанная, психогенная астенія и НР) позволил разработать алгоритм диагностики и выявить структуру СР при ХСО.

У женщин с ХСО не выявлено значимых различий между группами по гормональному профилю, так как ХСО был вне обострения; т.е. эндокринного влияния на сексуальную функцию у этих женщин не отмечено.

СР выявлялись у 67% женщин с ХСО: диспареуния (54%), оргазмическая дисфункция (44%) и снижение либидо (38%).

Тяжесть течения ХСО не всегда соответствует клиническим проявлениям СР. Многообразие СР при ХСО зависит от наличия ПсР (преобладают НР), а скорость образования СР зависит от типа ИППП (наиболее патогенно-агрессивная микрофлора – смешанная специфическая), тяжести и длительности течения ХСО.

Необходимы гинекологические и сексологические стратегии фармако- и психотерапии СР при ХСО. Соматогенная астенія, которая по МКБ-10 относится к ПсР, может реду-

цироваться сугубо соматической (гинекологической) терапией.

Исследование имеет практический и теоретический аспекты:

- 1) определены тактика и подходы («командный» и «индивидуальный») для врачей-гинекологов по ведению женщин с СР при ГЗ на примере ХСО;
- 2) проведен углубленный анализ СР при ХСО по двум основным направлениям («сексо» ↔ «гинеко») в домене науки («логия») как варианта современной биопсихосоциальной модели, предложенной в МКБ-11.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Гинекология: учебник. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Ginekologia: uchebnik. Ed. VE Radzinskii, AM Fuks. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Fung KW, Xu J, Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(5):738-46. DOI:10.1093/jamia/ocaa030
3. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. *Int Urogynecol J.* 2018;29(5):631-8. DOI:10.1007/s00192-017-3536-8
4. Федорова А.И. Диспареуния у женщин в пре- и постменопаузальном периоде. *Гинекология.* 2016;18(1):13-8 [Fedorova AI. Dyspareunia

- in pre- and postmenopausal women. *Gynecology*. 2016;18(1):13-8 (in Russian)].
5. Введенский Г.Е., Матевосян С.Н. Сексуальные расстройства в проекте МКБ-11: методологические и клинические проблемы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(3):102-5 [Vvedensky GE, Matevosyan SN. Sexual disorders in draft ICD-11: Methodological and clinical challenges. *Social and Clinical Psychiatry*. 2017;27(3):102-5 (in Russian)].
 6. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., и др. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2020;2:3-15 [Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kaysanov ED, et al. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;2:3-15 (in Russian)]. DOI:10.31363/2313-7053-2020-2-3-15
 7. Jansen KL, Fried AL, Chamberlain J. An Examination of Empathy and Interpersonal Dominance in BDSM Practitioners. *J Sex Med*. 2021;18(3):549-55. DOI:10.1016/j.jsxm.2020.12.012
 8. Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А. Нейрогормональные аспекты полового влечения у женщин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;1:41-4 [Mazurkevich MV, Firsova TA. Neurohormonal aspects of sexual drive in women. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;1:41-4 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2015-1-41-44
 9. Зиганшин А.М., Назмутдинова Р.Р., Нуртдинова И.Г., Ландо Е.И. Хроническая тазовая боль – междисциплинарная проблема. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6 [Ziganshin AM, Nazmutdinova RR, Nurtidinova IG, Lando EI. Chronic pelvic pain in women – interdisciplinary problem. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6 (in Russian)].
 10. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., и др. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;19(1):18-22 [Orazov MR, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, et al. Dyspareunia as a hallmark of infiltrative forms of endometriosis. *Difficult Patient*. 2021;19(1):18-22 (in Russian)]. DOI:10.24412/2074-1995-2021-1-18-22
 11. As-Sanie S, Till S, Griffith K, et al. Incidence and predictors of persistent pelvic pain following hysterectomy in women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;6(224):742-3. DOI:10.1016/j.ajog.2021.04.026
 12. Максимова М.Ю., Шаров М.Н., Зайцев А.В., и др. Вульводина: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):4-9 [Maximova MU, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Vulvodynia: a modern perspective on the problem. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):4-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-2-4-9
 13. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(4):474-91. DOI:10.1089/jwh.2021.29037
 14. Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А. Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции. *Гинекология*. 2021;23(2):149-54 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chaurov AA. Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction. *Gynecology*. 2021;23(2):149-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200784
 15. Hill DA, Taylor CA. Dyspareunia in Women. *Am Fam Physician*. 2021;103(10):597-604. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2021/0515/p597.html>. Accessed: 17.07.2021.
 16. Perry CP. Clinical Perspective: Pelvic Pain (Gynecology). Radiology Key: Fastest Radiology Insight Engine. 2015. Available at: <https://radiologykey.com/clinical-perspective-pelvic-pain-gynecology>. Accessed: 17.07.2021.
 17. Ross WT, Snyder B, Peyrot-Stuckey H, et al. Gynecologic care of women with chronic pelvic pain after sexual trauma: Patient perspectives and care preferences. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):S747. DOI:10.1016/j.ajog.2021.04.032
 18. Доморацкий В.А. Стратегии работы с острой и хронической болью в гипнозе. Международный научно-практический конгресс «Психология и психотерапия каждого дня и всей жизни». 2018;6:25-30 [Domoratsky VA. Strategii raboty s ostroi i khronicheskoi bol'iu v gipnoze. Mezhdunarodnyi nauchno-prakticheskii kongress "Psikhologiya i psikhoterapiia kazhdogo dnia i vsei zhizni". 2018;6:25-30 (in Russian)].
 19. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. DOI:10.1136/bmj.313.7050.170c

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом

А.В. Зайцев^{1,2}, О.А. Арефьева¹⁻³, Н.А. Сазонова^{1,2}, В.Д. Мельников^{1,2}, Ю.А. Ким^{1,2}, А.А. Ширяев^{1,2}, А.О. Васильев¹⁻³, И.О. Грицков^{✉1}, А.В. Говоров^{1,2}, Д.Ю. Пушкарь^{1,2}

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

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

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Инфекции мочевыводящих путей остаются одной из актуальных проблем оказания квалифицированной медицинской помощи. Возбудители нозокомиальных инфекций становятся все более устойчивыми к используемым препаратам, в то время как темпы синтеза новых лекарственных средств уступают скорости развития антибиотикорезистентности. Рутинная и подчас эмпирическая профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей зачастую бывает неэффективной.

Цель. Изучить эффективность и безопасность внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. В исследование включены 75 пациенток, которые были распределены в 3 группы в соотношении 1:1:1. В основной группе применялся препарат для внутрипузырного введения на основе бактериофагов, а также ректальные свечи с бактериофагами; в группе контроля – только препарат для внутрипузырного введения на основе бактериофагов или ректальные свечи с бактериофагами. Всем пациенткам на 1–4-м визите проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи, а также анализ мочи методом полимеразной цепной реакции. Проведен анализ состояния пациентов в группах по динамике изменения основных клинических симптомов, данных валидизированных шкал оценки тазовой боли и urgency/частоты мочеиспускания и оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS), а также динамике изменения объективных параметров лабораторных исследований и возможного изменения чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам.

Результаты. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 50,6 года. Во всех 3 группах при бактериологическом исследовании мочи отмечен преимущественный рост *Escherichia coli* ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). В ходе проведенного исследования отмечены хорошая переносимость терапии, уменьшение клинической симптоматики, а также значительное снижение суммарного балла по данным шкалы оценки тазовой боли и urgency/частоты мочеиспускания и шкалы ACSS у всех пациенток.

Заключение. Возникновение большого количества устойчивых к различным антибиотикам микроорганизмов и их быстрое распространение в окружающей среде привело к росту научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения. Общая субъективная эффективность проводимой терапии в нашем исследовании составила более 80%, безопасность – 100%. Проведение дальнейших исследований позволит осуществить персонализированный подход к терапии инфекционных заболеваний органов мочевыделительной системы.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, инфекции нижних мочевыводящих путей, рецидивирующий цистит, фаготерапия

Для цитирования: Зайцев А.В., Арефьева О.А., Сазонова Н.А., Мельников В.Д., Ким Ю.А., Ширяев А.А., Васильев А.О., Грицков И.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. Гинекология. 2021;23(6):578–585. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201286

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Грицков Игорь Олегович – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: grickoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4708-1683

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: zaitceandrew@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3044-1424

Арефьева Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: oksadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2309-2094

Сазонова Наталья Алексеевна – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: natsazonova@outlook.com; ORCID: 0000-0003-1673-1089

Мельников Владимир Дмитриевич – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: vladimir-m95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2403-4331

[✉]Igor O. Gritskov – Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: grickoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4708-1683

Andrei V. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3044-1424

Oksana A. Arefeva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital, Research Institute of Health Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0003-2309-2094

Natalia A. Sazonova – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1673-1089

Vladimir D. Melnikov – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2403-4331

Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis

Andrei V. Zaitsev^{1,2}, Oksana A. Arefeva¹⁻³, Natalia A. Sazonova^{1,2}, Vladimir D. Melnikov^{1,2}, Yuriy A. Kim^{1,2}, Arseniy A. Shiryayev^{1,2}, Alexander O. Vasilyev¹⁻³, Igor O. Gritskov^{✉1}, Alexander V. Govorov^{1,2}, Dmitry Yu. Pushkar^{1,2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Background. Urinary tract infections remain one of the urgent problems in the aspect of qualified medical care. The causative agents of nosocomial infections are becoming more and more resistant to the drugs used, while the rate of new drugs synthesis is lower than the rate of development of antibiotic resistance. Routine and empirical prevention of recurrent urinary tract infections is often ineffective.

Aim. To study the efficacy and safety of intravesical application of the drug based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis.

Materials and methods. A clinical study was carried out to study the efficacy and safety of the drug for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis. The study included 75 patients who were divided into 3 groups in a 1: 1: 1 ratio. In the main group, the drug for intravesical administration based on bacteriophages, as well as rectal suppositories with bacteriophages were used; in the control group – only a drug for intravesical administration based on bacteriophages or rectal suppositories with bacteriophages. On visits 1-4, all patients underwent a clinical blood test, general urine analysis, bacteriological urine analysis, as well as urine analysis by the polymerase chain reaction method. The analysis of the patients condition in groups was carried out according to the dynamics of main clinical symptoms changes, data from validated scales for assessing pelvic pain and urgency/frequency of urination and assessment of symptoms of acute cystitis (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS), as well as the dynamics of changes in objective parameters of laboratory studies and possible changes in sensitivity uropathogens to antibacterial drugs.

Results. The average age of the patients included in the study was 50.6 years. In all 3 groups, bacteriological examination of urine showed a predominant growth of *Escherichia coli* (3×10^4 CFU/ml). In the course of the study, there was a good tolerance to therapy, a decrease in clinical symptoms, as well as a significant decrease in the total score according to the pelvic pain scale and urgency/frequency of urination and the ACSS scale in all patients.

Conclusion. The emergence of a large number of microorganisms resistant to various antibiotics and their rapid spread in the environment has led to an increase in scientific interest in bacteriophage therapy as an alternative method of treatment. The overall subjective effectiveness of the therapy in our study was more than 80%, safety – 100%. Further research will allow for a personalized approach to the treatment of infectious diseases of the urinary system.

Keywords: bacteriophages, antibiotic resistance, lower urinary tract infections, recurrent cystitis, phage therapy

For citation: Zaitsev AV, Arefeva OA, Sazonova NA, Melnikov VD, Kim YuA, Shiryayev AA, Vasilyev AO, Gritskov IO, Govorov AV, Pushkar DYU. Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis. *Gynecology*. 2021;23(6):578–585. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201286

Введение

Примерно каждая 2-я женщина в мире испытывает хотя бы один эпизод острого цистита, распространенность которого значительно различается в зависимости от возрастной группы. Так, например, в возрастной группе женщин до 20 лет распространенность инфекций мочевыводящих путей (ИМП) составляет 8%, а в группе пациенток от 21 до 29 лет – 12%. Данный показатель в конкретной подгруппе можно объяснить сравнительно более высокой сексуальной активностью, которая считается одним из основных факто-

ров риска развития ИМП. В возрастной группе 35–65 лет наблюдается снижение ИМП, а у женщин старше 65 лет, наоборот, показатели распространенности увеличиваются и составляют примерно 20%, что делает эту подгруппу особенно уязвимой для ИМП [1].

В ряду ИМП особое место занимает хронический рецидивирующий цистит, для которого основными критериями являются наличие как минимум 3 обострений за последний год или не менее 2 случаев за последние 6 мес. Период обострения хронического цистита чаще всего сопровождается

Ким Юрий Александрович – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: dockimyura@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6390-3408

Ширяев Арсений Александрович – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: eschief2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0680-9460

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: alexvasilyev@me.com; ORCID: 0000-0001-5468-0011

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: drgovorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3299-0574

Пушкар Дмитрий Юрьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог, рук. клиники урологии ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: pushkardm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6096-5723

Yuriy A. Kim – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6390-3408

Arseniy A. Shiryayev – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-0680-9460

Alexander O. Vasilyev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital, Research Institute of Health Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0001-5468-0011

Alexander V. Govorov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Dmitry Yu. Pushkar – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6096-5723

учащенными urgentными позывами к мочеиспусканию, наличием микро- или макрогематурии, боли над лоном и внизу живота, ноктурии и/или недержания мочи. С патофизиологической точки зрения ИМП может проявляться как рецидивирующая инфекция, которая соответствует неполному удалению возбудителя и возникает в течение 14 дней после завершения лечения, или как повторное инфицирование, проявляющееся спустя 14 дней после завершения лечения. В целом 90% рецидивов классифицируется как повторные инфекции [2]. Примерно у 30% пациентов наблюдается рецидив менее чем через 4 мес после перенесенной ИМП, а примерно у 5% пациенток из общего числа ежегодно бывает несколько эпизодов хронического рецидивирующего цистита [3]. Риск рецидива ИМП у женщин 18–39 лет без хронических заболеваний в течение 6 мес составляет 24% [4].

Женщины считаются более уязвимыми для развития ИМП, чем мужчины, из-за близости наружного отверстия уретры к анальному отверстию, что создает определенные предпосылки для миграции уропатогенной кишечной палочки. Кроме того, женская уретра короче мужской, что еще больше способствует проникновению патогенов в мочевого пузырь [5]. Частота полового акта, частая смена партнеров, использование диафрагм или спермицидов также связаны с возникновением ИМП [6]. По мнению D. Scholes и соавт. [7], к другим факторам риска в равной степени могут быть отнесены раннее начало эпизодов ИМП и наличие ИМП в анамнезе у матери. Риск развития рецидивных ИМП у женщин перименопаузального периода связан главным образом с наличием дефицита эстрогенов, приводящего к сдвигу в составе микробиоты и ряду дисфункциональных нарушений (недержание мочи, пролапс гениталий и/или наличие остаточной мочи после мочеиспускания) [8].

Проведение антибактериальной терапии, основанной на идентификации возбудителя, на протяжении долгого периода времени является «золотым стандартом» лечения ИМП. В исследовании, проведенном X. Albert и соавт., продемонстрировано, что антибиотики на 85% снижают частоту симптоматических ИМП по сравнению с плацебо [9]. На сегодняшний день отмечается общемировая тенденция роста антибиотикорезистентности, в том числе и в России, что предопределяет рост научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения [10].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в комплексной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом.

Материалы и методы

В период с июня по октябрь 2021 г. на кафедре урологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» нами проведено клиническое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов (производство ООО НПЦ «МикроМир», Россия) в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. На осуществление исследования получено одобрение Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №03 заседания от 18.03.2021). Основными задачами данного исследования явились оценка терапевтической эффективности внутрипузырного применения препарата на основе бактериофагов в комплексной терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом в сравнении со свечами ректальными, содержащими набор бактериофагов, а также оценка безопасности применения и возможные по-

бочные эффекты препарата для внутрипузырного введения на основе бактериофагов.

В исследование были включены 125 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: «хронический рецидивирующий цистит» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – N30.2). Согласно критериям включения (пациентки с 2 эпизодами рецидивирующего цистита в течение последних 6 мес или 3 эпизодами в течение последнего года; наличие $\geq 10^4$ КОЕ/мл уропатогенов и чувствительных уропатогенов к бактериофагам) и невключения в окончательный пул больных вошли 75 пациенток, которые были рандомизированы в основную и 2 контрольные группы в соотношении 1:1:1.

Пациентки 1-й (основной) группы получали лечение препаратом внутрипузырного введения на основе бактериофагов из расчета: 2 инстилляции (50 мл раствора) в неделю в течение 12 нед, а также ректальные свечи с бактериофагами 1 раз в день в течение 1-й недели, затем по 1 свече 2 раза в неделю. Пациентки 2-й (контрольной) группы получали лечение препаратом внутрипузырного введения на основе бактериофагов из расчета: 2 инстилляции (50 мл раствора) в неделю в течение 12 нед. Пациентки 3-й (контрольной) группы получали лечение препаратом с бактериофагами в виде ректальных свечей из расчета: по 1 свече 1 раз в день в течение 1-й недели, затем по 1 свече 2 раза в неделю.

В ходе проведения инстилляций использовался одноразовый стерильный катетер Нелатона №14 Ch, а препарат на основе бактериофагов вводился внутрипузырно после обработки наружного отверстия уретры антисептическим раствором.

Оценка эффективности предусматривала определение первичных и вторичных критериев:

- 1) сравнительной оценки состояния пациентов в группах по динамике изменений основных клинических симптомов, а именно: выраженности болевого симптома (боли в нижних отделах живота при мочеиспускании), дизурических симптомов (учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), жжение при мочеиспускании;
- 2) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших различные схемы терапии бактериофагами, по динамике изменения данных шкалы симптомов тазовой боли, urgency/частоты мочеиспускания (PUF);
- 3) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших терапию бактериофагами, по динамике изменения данных шкалы оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score –ACSS);
- 4) сравнительной оценки состояния пациентов, получавших терапию бактериофагами, по динамике изменения объективных параметров лабораторных исследований (общего анализа мочи, микробиологического исследования мочи);
- 5) оценки возможного изменения чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам (вторичный критерий эффективности).

Оценка безопасности предусматривала анализ нежелательных и серьезных нежелательных явлений по данным физического обследования, лабораторного обследования (общий анализ крови, анализ мочи), регистрации жизненно важных функций (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений и температуры тела).

Всем пациенткам перед введением исследуемого препарата, а также спустя 14, 30 и 90 дней терапии проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи с определением чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальному препарату

Таблица 1. Сравнение показателей основной и контрольных групп, полученных в ходе исследования**Table 1. Comparison of parameters in the main and control groups obtained during the study**

Показатель		Визиты			
		1-й	2-й	3-й	4-й
Основная группа					
Шкала PUF	Оценка симптомов	10,3	7,6	5,8	5,8
	Оценка беспокойства	4,9	3,9	2,6	2,7
	Общая оценка	15,2	11,5	8,4	8,5
Шкала ACSS	Динамика		2,2	1,72	1
	Типичные симптомы	6,9	5,17	2,88	3,13
	Дифференциальные симптомы	1,4	0,83	0,5	0,52
	Качество жизни	2,88	2,08	1,17	1,48
Контрольная группа 1					
Шкала PUF	Оценка симптомов	10,4	8,2	6	6,3
	Оценка беспокойства	5,3	4,1	2,8	3,4
	Общая оценка	15,7	12,3	8,8	9,7
Шкала ACSS	Динамика		2,1	1,72	2
	Типичные симптомы	6,2	5	3,4	3,16
	Дифференциальные симптомы	0,72	0,72	0,4	0,96
	Качество жизни	3,56	2,28	1,28	1,48
Контрольная группа 2					
Шкала PUF	Оценка симптомов	12,9	10	8,3	7,4
	Оценка беспокойства	6,1	5,3	4,7	4,6
	Общая оценка	19	15,3	13	12
Шкала ACSS	Динамика		2,2	1,72	2
	Типичные симптомы	8,8	6,23	4,70	4,23
	Дифференциальные симптомы	1,31	0,85	0,77	0,62
	Качество жизни	4,64	2,42	2,23	1,62

и бактериофагам, а также бактериологический анализ мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления возбудителей.

Объективная эффективность оценивалась по наличию в бактериологическом анализе мочи роста патогенной микрофлоры в клинически значимом титре ($\geq 10^3$ КОЕ/мл), а также определению уропатогенной микрофлоры путем проведения бактериологического анализа мочи при помощи ПЦР. При наличии роста патогенной микрофлоры на 1-м и отсутствии на 4-м визите динамика, бесспорно, оценивалась как положительная. При отсутствии роста патогенной микрофлоры на 1-м визите и наличии роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на 4-м визите динамика оценивалась как условно положительная ввиду доказанной спровоцированной персистенции уропатогенов. При наличии постоянной персистенции патогенных микроорганизмов на всех визитах, но с динамикой снижения титра уропатогенов к 4-му визиту динамика также оценивалась как условно положительная.

Общая продолжительность исследования составила 12 нед. Анализ статистических данных проведен при помощи MS Excel.

Результаты

Средний возраст пациенток, включенных в 1 и 2-ю группу, составил по 49 лет, в 3-ю группу – 50,6 года. В ходе проведения исследования 38 (76%) пациенток обучены методике аутокатетеризации.

Температура тела на момент введения препарата, а также через 24 и 72 ч после введения исследуемого препарата не превышала референсных значений.

Проведенный бактериологический анализ мочи пациенток показал преимущественный рост *Escherichia coli* в клинически значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) на 1–2-м визите с постепенным уменьшением до клинически незначимых титров ($\leq 10^3$ КОЕ/мл) на момент прохождения 3–4-го визита, а также рост *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* и микстинфекций в клинически значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) на 1–2-м визите, в большинстве случаев с динамикой с постепенного уменьшения до клинически незначимых титров ($\leq 10^3$ КОЕ/мл) на момент прохождения 3–4-го визита.

Наше исследование продемонстрировало, что чувствительность бактериологического анализа мочи составила 66,7%, в то время как чувствительность ПЦР-диагностики мочи – 80%. Таким образом, анализ ИМП на основе ПЦР не уступает традиционному посеву мочи для выявления значимых уропатогенов у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом, а также демонстрирует свое преимущество, что сопоставимо с данными мировых исследований [11].

Результаты анализа мочи при помощи ПЦР показали, что динамика бактериологического исследования в процессе применения бактериофагов оказалась положительной в 18,7% и условно положительной в 81,3% случаев.

Микробиологическая эффективность оценивалась после завершения курса фаготерапии. В большинстве случаев оценка результатов терапии показала элиминацию возбудителя и снижение титра уропатогенной флоры в биологическом материале на 2–3 порядка и более, что свидетельствует о наличии микробиологической эффективности фаготерапии при хроническом рецидивирующем цистите.

Также у пациенток с полирезистентностью к антибиотикам на 4-м визите мы отметили появление чувствительности уропатогенов к некоторым антибактериальным препаратам, что в дальнейшем, безусловно, расширит возможности терапии больных хроническим рецидивирующим циститом с полирезистентностью к противомикробным препаратам.

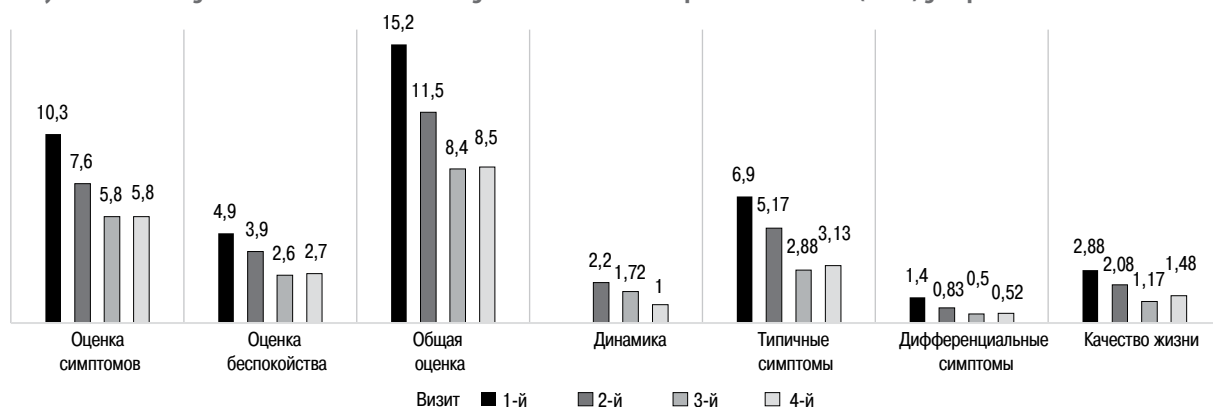
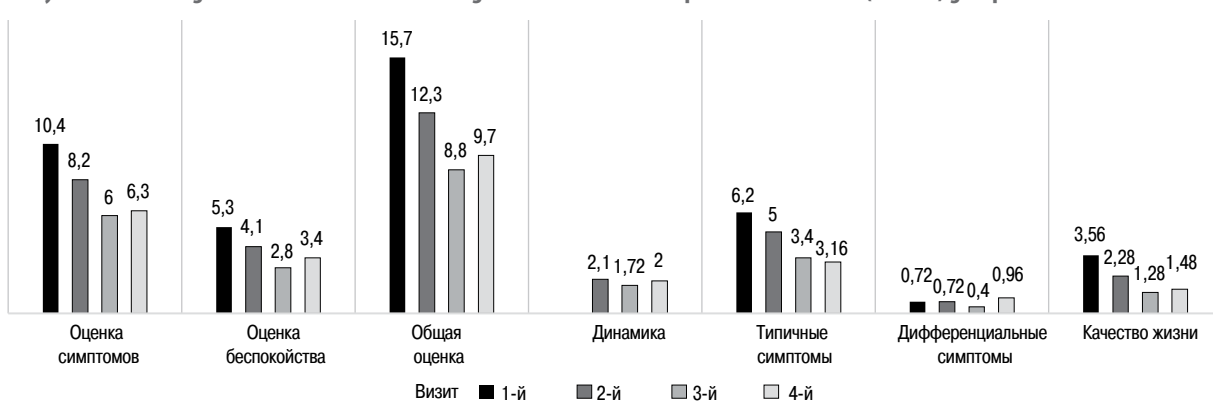
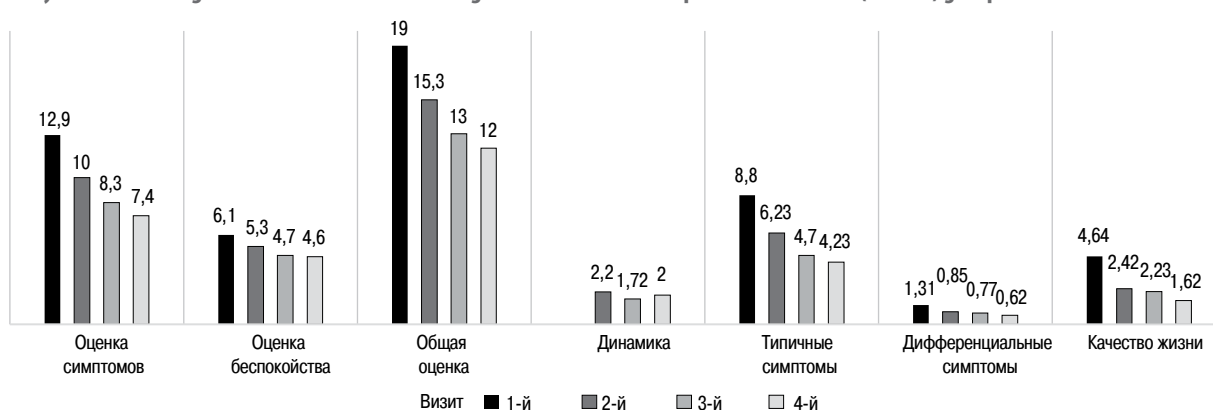
Вероятнее всего, персистенция уропатогенов на фоне терапии препаратами на основе бактериофагов проявилась за счет влияния бактериофагов на биопленку, а в дальнейшем именно этот факт обеспечит изменение чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам как вторичный критерий эффективности.

В ходе проведенного исследования отмечены хорошая переносимость терапии, а также уменьшение клинической симптоматики во всех 3 группах пациенток. Суммарный балл по шкале PUF (3 группы пациенток) на 1-м визите составил 16,6 с последующей тенденцией к уменьшению до 10 баллов на 4-м визите. Суммарный балл типичных и дифференциальных симптомов по шкале ACSS на 1-м визите составил 7,3 и 1,16 соответственно, в то время как на 4-м визите данные показатели составили 3,55 и 0,71 балла соответственно. Суммарная оценка динамики изменения состояния в ходе проводимой терапии при контрольном посещении по данным шкалы ACSS (3 группы пациенток) – 2,17 балла на 2-м визите, на 4-м – 1,5 балла. Суммарный балл качества жизни по шкале ACSS (3 группы пациенток) на 1-м визите составил 3,69, на 4-м визите – 1,5. Сравнение основных показателей представлено в табл. 1; динамика изменения суммарного балла по данным валидированных шкал представлена на рис. 1–3.

Комплаентность терапии составила 89, 90 и 94% для 1, 2 и 3-й группы соответственно.

Обсуждение

По мнению S. Lee и соавт. [12], прежде чем рассматривать вопрос о назначении антибиотиков с целью профилактики рецидивных ИМП, следует по возможности использовать

Рис. 1. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 1-й (основной) группы.**Fig. 1. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 1st (main) group.****Рис. 2. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 2-й (контрольной) группы.****Fig. 2. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 2nd (control) group.****Рис. 3. Динамика изменения итоговых баллов по данным валидированных шкал у пациенток 3-й (контрольной) группы.****Fig. 3. Dynamics of changes in the final scores according to validated scales in patients of the 3rd (control) group.**

альтернативные методы, даже несмотря на то, что доказательная база для многих из них часто ограничена. Часто обсуждаемая стратегия – повышенное потребление жидкости. В рандомизированном исследовании, проведенном Т. Hooton и соавт., подтверждено, что повышенное потребление воды пациентами является эффективным методом предотвращения рецидива цистита у женщин в перименопаузе [13].

Сексуальная активность, а также использование с целью контрацепции презервативов, диафрагм или внутриматочных средств, покрытых спермицидами, такими как ноноксинол, значительно увеличивают риски развития ИМП [14].

Продукты из клюквы, доступные в различных формах, являются традиционно популярным методом профилак-

ки рецидивирующих ИМП, главным механизмом действия которых является ингибирование адгезии уропатогенов к уроэпителиальным клеткам [15]. Клинические исследования, оценивающие эффективность продуктов из клюквы, часто ограничены недостаточной выборкой, отсутствием слепых контрольных групп и дизайном исследования [16–18]. Кроме того, лекарственная форма и дозировка значительно различаются между группами исследований, что затрудняет выбор того или иного препарата.

Другим антиадгезивным препаратом является D-манноза, которая применяется перорально и часто хорошо переносится. Манноза практически не метаболизируется в организме человека, при приеме внутрь не влияет на

углеводный обмен. Манноза экскретируется в мочу и связывается с адгезинами уропатогенной кишечной палочки, препятствуя дальнейшей ее адгезии к уротелию и развитию инфекционно-воспалительного процесса [19]. В рандомизированном клиническом исследовании применение D-маннозы продемонстрировало эффективность, сопоставимую с приемом нитрофурантоина, что, безусловно, представляет собой потенциально безопасную и эффективную альтернативу [20].

Внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата способствует уменьшению бактериальной адгезии, восстановлению поврежденной поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря. В плацебо-контролируемом исследовании R. Damiano и соавт. сообщается о снижении частоты рецидивирующих ИМП с 4,99 до 0,56 эпизода в год ($p < 0,001$) и абсолютного риска возникновения на 77% через 12 мес наблюдения у 28 пациентов по сравнению с группой плацебо [21].

Популярным профилактическим методом является использование хлоргексидина, однако чрезмерная интимная гигиена может нарушить физиологическую микробиоту влагалища и связанную с ней устойчивость к колонизации потенциальными уропатогенами [22]. В дополнение к местным дезинфицирующим средствам пероральный прием метенамина был оценен в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающим его эффективность с профилактической эффективностью триметоприма. Пациенты получали метенамин или триметоприм не менее 6 мес; результат оценен через 12 мес после начала профилактики. У 65% пациентов в обеих группах лечения (28 из 43 в группе метенамина, 30 из 46 в группе триметоприма) отмечен рецидив ИМП ($p = 0,98$) [23]. Одним из часто применяемых средств являются листья толокнянки. В клиническом исследовании проанализировано влияние листьев толокнянки и корней одуванчика в течение 30 дней по сравнению с плацебо у 57 пациентов с рецидивирующими ИМП. Через 12 мес ни у одного из пациентов в исследуемой группе не отмечено рецидивов, тогда как в группе плацебо данный показатель составил 23% [24]. Эффективность другого препарата на растительной основе, состоящего из трав настурции (*Tropaeoli majoris herba*) и корней хрена (*Armoracia rusticanae radix*), исследовалась при участии 174 пациенток. Женщины были случайным образом рандомизированы для лечения антибактериальным препаратом или плацебо в течение 90 дней с последующим наблюдением в течение 12 мес. Согласно протоколу, среднее количество ИМП составляло 0,43 против 0,77 ($p = 0,035$) [25].

В двух небольших исследованиях была доказана эффективность вагинальных препаратов на основе эстрогена в снижении частоты рецидивирующих ИМП у женщин в постменопаузе [26, 27]. Механизм действия эстрогенов заключается в положительном влиянии на микробиоту влагалища. В более крупное исследование, оценивающее эффективность вагинального пессария с эстрогеном по сравнению с ежедневной профилактикой нитрофурантоином, была включена 171 женщина постменопаузального периода с ИМП. В группе пациенток, применявших нитрофурантоин, эффективность оказалась выше (0,8 против 2 эпизодов ИМП пациенто-год; $p \leq 0,0003$). Ограничением данного исследования может быть использование сравнительно низкой дозировки (0,5 мг эстриола) [28].

В ряду иммуноактивной профилактики следует отметить препарат ОМ-89 (Uro-Vaxom®), являющийся лиофилизатом бактериального лизата 18 штаммов кишечной палочки. Проведенный метаанализ, оценивающий данные пяти ран-

домизированных клинических исследований, показал, что иммунотерапия снижает частоту рецидивов до 65% в течение 6–12 мес после лечения по сравнению с плацебо [29]. Иммунная стимуляция также доступна в виде вакцины под названием StroVac®, одобренной для длительного профилактического лечения ИМП. Она содержит 109 инактивированных патогенов 5 видов (*E. coli*, *Morganella morganii*, *P. mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*). В недавно опубликованном исследовании 173 пациентам предложена вакцинация StroVac® или 3-месячная терапия нитрофурантоином 100 мг 1 раз в день в течение 3 мес. В общей сложности 124 пациента выбрали StroVac®, а 49 – нитрофурантоин, что соответствует показателям ответа 86,8% против 91,8% соответственно ($p = 0,22$). Побочные эффекты (в основном диарея) зарегистрированы у 2,3% против 18,4% [30].

Применение бактериофагов

Бактериофаги используются для лечения бактериальных инфекций с начала прошлого века, однако их применение ограничено в основном некоторыми центрами в России, Грузии, Польше, Бельгии и Швейцарии. Фаги можно вводить местно или перорально в виде коктейлей или монотерапии; также их можно сочетать с приемом антибиотиков. С появлением устойчивости к антибиотикам клинический и научный интерес к лечению фагами постепенно вернулся, и в многочисленных исследованиях сообщается о сравнительно высокой эффективности бактериофагов при сравнительно небольшом числе (или полном отсутствии) побочных эффектов, связанных с лечением [31, 32]. Используя коммерчески доступный коктейль из фагов Pyophage (R-022600), L. Leitner и соавт. оценили лечение ИМП в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Всего в исследование были включены 113 пациентов с ИМП, рандомизированных для внутрипузырного введения фагового коктейля, плацебо или курса антибиотиков в течение 7 дней. В целом 28 пациентов получали фаговый коктейль по крайней мере 1 раз. Авторы предположили, что титры фагов в коктейле были недостаточно высокими и дополнительно разбавлены посредством внутрипузырного введения, в результате чего разницы в ответе на лечение по сравнению с группой плацебо не отмечено [33].

Активное внедрение в клиническую практику полногеномного секвенирования и методов культивирования, безусловно, внесло существенный вклад в изучение микроорганизмов, тем не менее на многие вопросы так и не найдены ответы. В отличие от микробиоты желудочно-кишечного тракта, полости рта или влагалища мочевого пузыря имеет на порядок меньше микробного биоматериала, в связи с чем в метагеномных исследованиях виrome мочи чаще применяется амплификация перед секвенированием [34]. Методы амплификации эффективны в увеличении вирусного геномного материала, однако не лишены недостатка [35]. Выбор метода сбора мочи является не менее обсуждаемой темой. Исследователям приходится находить баланс между инвазивностью процедуры и чистотой полученного образца, поскольку в образцах опорожненной мочи обычно выявляют присоединение вагинальной микробиоты [36]. Напротив, катетеризованная моча имеет более низкую вероятность загрязнения [37]. Вместе с тем ряд авторов относят к проблемам полномасштабного изучения фагов в урологии риск потенциального присутствия в образцах мочи, собранной вручную, вульвовагинальных бактерий и бактерий с поверхности рук пациента и/или персонала больницы [38–40]. По мнению A. Moustafa и соавт., в настоящий момент необходимо секвенировать намного больше образцов мочи, чтобы определить, существует ли, как в кишечнике, сообщество основных фагов

в мочевом пузыре или уретре [41]. Знание сообществ фагов и их роли в поддержании микробиоты мочевыводящих путей является важным шагом в разработке новых стратегий лечения инфекций мочевых путей.

Заключение

От ИМП страдают женщины всех возрастов, вне зависимости от этнической принадлежности, социального статуса, уровня образования и сексуальной ориентации. Наличие ИМП существенно снижает качество жизни, нарушает повседневную деятельность, психическое здоровье и влечет значительные финансовые затраты.

Препараты на основе бактериофагов доказали свои безопасность и эффективность при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, а также для профилактики обострений. Полученные обнадеживающие результаты способствуют более быстрому внедрению фаготерапии в клиническую практику. Верификация возбудителя ИМП позволяет производить препараты, содержащие фаги, прицельно действующие на бактерии, что делает данные разработки наиболее актуальными в эру антибиотикорезистентности. Существующие и перспективные исследования по изучению бактериофагов позволяют увеличить производство инновационной продукции на территории Российской Федерации.

Фаговая терапия имеет потенциал для борьбы с устойчивыми к антибиотикам бактериальными инфекциями. Критически важным для эффективных и надежных стратегий фаговой терапии является знание полезной микробиоты. В идеале фаговая терапия не должна влиять на полезные микроорганизмы. В отличие от антибиотиков широкого спектра действия фаги могут работать узконаправленно на конкретный патоген.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, соглашение №19-15-00379.

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation, contract No. 19-15-00379.

Литература/References

- Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9. DOI:10.1097/QCO.0000000000000228
- Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):91-9. DOI:10.1093/clinids/22.1.91
- Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol*. 2005;173:1281-7. DOI:10.1097/01.ju.0000155596.98780.82
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1194-205. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010170
- Magistro G, Marcon J, Schubert S, et al. Pathogenese der harnwegsinfektion ein update. *Der Urologe*. 2017;56(6):720-7. DOI:10.1007/s00120-017-0391-7
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New Engl J Med*. 1996;335(7):468-74. DOI:10.1056/NEJM199608153350703
- Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010;184(2):564-9. DOI:10.1016/j.juro.2010.03.139
- Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1600-1. DOI:10.1086/313528
- Albert X, Huertas I, Pereiro II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004:CD001209. DOI:10.1002/14651858.CD001209.pub2
- Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25-34. DOI:10.1016/j.jgar.2018.11.004
- Wojno KJ, Baunoch D, Luke N, et al. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology*. 2020;136:119-26. DOI:10.1016/j.urology.2019.10.018
- Lee SJ, Choe HS, Na YG. Guidelines of the Korean association of urogenital tract infection and inflammation: recurrent urinary tract infection. *Urogenit Tract Infect*. 2017;12(1):7. DOI:10.14777/uti.2017.12.1.7
- Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1509-15. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4204
- Finh SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol*. 1996;144(5):512-20. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a008958
- Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55(224-225):173-81.
- Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):143-50. DOI:10.1016/j.mayocp.2011.10.006
- Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1270-8. DOI:10.1001/archinternmed.2011.306
- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*. 1994;271(10):751-4. DOI:10.1001/jama.1994.03510340041031
- Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gynecol*. 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2020.05.048
- Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79-84. DOI:10.1007/s00345-013-1091-6
- Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urology*. 2011;59(4):645-51. DOI:10.1016/j.eururo.2010.12.039
- Interdisziplinäre S3 Leitlinie: epidemiologie, diagnostik, therapie, prevention und management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener harnwegsinfektionen bei erwachsenen patienten. *AWMF-Register-Nr. 043/044 2017 (Version 1.1-2)*.
- Botros C, Lozo S, Iyer S, et al. Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*. 2021. DOI:10.1007/s00192-021-04849-0
- Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Curr Ther Res*. 1993;53(4):441-3. DOI:10.1016/S0011-393X(05)80204-8
- Albrecht U, Goos K-H, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoracia rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of

- patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2415-22. DOI:10.1185/030079907X233089
26. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med.* 1993(329):753-6. DOI:10.1056/NEJM199309093291102
 27. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1072-9. DOI:10.1016/s0002-9378(99)70597-1
 28. Raz R, Colodner R, Rohana Y, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1362-8. DOI:10.1086/374341
 29. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6. DOI:10.1016/s0924-8579(02)00106-1
 30. Nestler S, Grüne B, Schilchegger L, et al. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(11):2267-72. DOI:10.1007/s11255-021-02987-4
 31. Clarke AL, Soir S de, Jones JD. The safety and efficacy of phage therapy for bone and joint infections: a systematic review. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2020;9(11):795. DOI:10.3390/antibiotics9110795.
 32. Gibb BP, Hadjiargyrou M. Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *Bone Joint J.* 2021;103-B(2):234-44. DOI:10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2
 33. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):427-36. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30330-3
 34. Bao Y, Al KF, Chanyi RM, et al. Questions and challenges associated with studying the microbiome of the urinary tract. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):33. DOI:10.21037/atm.2016.12.14
 35. Yilmaz S, Allgaier M, Hugenholtz P. Multiple displacement amplification compromises quantitative analysis of metagenomes. *Nat Methods.* 2010;7(12):943-4. DOI:10.1038/nmeth1210-943
 36. Panek M, Cipic Paljetak H, Baresic A, et al. Methodology challenges in studying human gut microbiota – effects of collection, storage, DNA extraction and next generation sequencing technologies. *Sci Rep.* 2018;8(1):5143. DOI:10.1038/s41598-018-23296-4
 37. Brubaker L, Wolfe A. The urinary microbiota: a paradigm shift for bladder disorders? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(5):407-12. DOI:10.1097/GCO.0000000000000298
 38. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2015;6:14. DOI:10.3389/fmicb.2015.00014
 39. Malki K, Shapiro JW, Price TK, et al. Genomes of gardnerella strains reveal an abundance of prophages within the bladder microbiome. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166757. DOI:10.1371/journal.pone.0166757
 40. Miller-Ensminger T, Garretto A, Brenner J, et al. Bacteriophages of the urinary microbiome. *J Bacteriol.* 2018;200(7):e00738-17. DOI:10.1128/JB.00738-17
 41. Moustafa A, Li W, Singh H, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep.* 2018;8(1):4333. DOI:10.1038/s41598-018-22660-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Л.М. Леффа́д

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

Аннотация

Лейомиома матки наряду с эндометриозом продолжает лидировать в структуре гинекологических заболеваний, ассоциированных с гиперпролиферацией. Неблагоприятные последствия этого заболевания заключаются в множественных нарушениях репродуктивного потенциала, гинекологического здоровья, соматического статуса женщин и качества их жизни. Гистерэктомия остается единственным радикальным средством «лечения» болезни. Именно поэтому клинические исследования и оценка эффективности медикаментозной терапии лейомиомы матки относятся к наиболее актуальным проблемам современной гинекологии, прежде всего для оздоровления молодых женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию. С позиций мировой демографии (снижение рождаемости в мире и депопуляция в европейских странах) поиск новых фармакологических средств лечения миомы представляется не только медицинской, но и мировой социально-экономической проблемой.

Ключевые слова: лейомиома матки, медикаментозная терапия, Гинестрил, факторы риска

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Леффа́д Л.М. Возможности медикаментозной терапии лейомиомы матки в репродуктивном возрасте. Гинекология. 2021;23(6):586–591. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201293

BEST PRACTICE

Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Lemm M. Leffad

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Uterine leiomyoma, along with endometriosis, occupies a leading position in the structure of gynecological diseases associated with hyperproliferation. The disease can negatively affect the reproductive potential, gynecological health, somatic status and quality of life of women. The only radical "cure" for the disease is hysterectomy. Therefore, clinical research and assessment of the effectiveness of drug therapy for uterine leiomyoma is one of the most important tasks of modern gynecology, primarily for the health improvement of young women striving to preserve reproductive function. From the point of view of world demography (declining birth rates in the world and depopulation in European countries), the search for new pharmacological agents for the treatment of fibroids is not only a medical problem, but also a global socio-economic problem.

Keywords: uterine leiomyoma, drug therapy, Gynestril, mifepristone, risk factors, case report

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Leffad LM. Possibilities of drug therapy for uterine leiomyoma in reproductive age. Gynecology. 2021;23(6):586–591. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201293

Лейомиома матки (ЛМ) дефинируется как «доброкачественная моноклональная, хорошо отграниченная капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки» [1]. Установлено, что частота встречаемости ЛМ среди гинекологических больных составляет от 40 до 80%; выявляемость бессимптомной ЛМ остается неизвестной [2]. Данные других исследователей [3] почти не отличаются: частота ЛМ среди всех гинекологических заболеваний в репродуктивном возрасте – 30–70% с явной тенденцией к омоложению страдающих ею женщин. Отчасти рост числа ЛМ связан с усовершенствованием методов диагностики [4]. Установлено, что

средний возраст женщин при впервые верифицированной ЛМ составляет около 32,8 года.

В большинстве случаев ЛМ протекает бессимптомно, особенно в начале развития заболевания, при небольших размерах узлов, их небольшом количестве, что, несомненно, снижает реальную частоту выявления [5].

Патогенез ЛМ продолжает являться предметом активных дискуссий. Остается согласиться с заключением о том, что «ЛМ имеют многогранную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и эпигенетических, средовых факторов» [6]. Выявлена роль изменившегося за столетие репродуктивного поведения: поздняя реализация

Информация об авторах / Information about the authors

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

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. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Леффа́д Мохамед Лемин – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Lemm M. Leffad – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lemin.leffad@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6816-3314

репродуктивной функции женщин – средний возраст беременных в Российской Федерации достиг 30 лет, а первых родов – 31 год! Это означает, что обнаруживаемая от 35 до 45 лет ЛМ возникает в возрасте, когда многие из этой когорты не реализовали свои репродуктивные планы.

Как и для многих гинекологических заболеваний, принадлежность к негроидной расе является значимым фактором, достоверно увеличивающим риск ЛМ в 2–3 раза по сравнению с белой расой. Отмечается, что у людей афроамериканского происхождения ЛМ определяется в «более раннем возрасте и характеризуется большим числом крупных лейомиоматозных узлов, клинически протекает тяжелее по сравнению с другими группами людей» [7]. Установлено, что женщины-афроамериканки в 2,4 раза чаще подвергаются гистерэктомии и в 6,8 раза чаще – миомэктомии [8]. Это различие в биосинтезе либо метаболизме гормонов эстрогенов, вероятно, «генетически опосредованным образом: фермент, участвующий в обмене эстрогенов – катехол-О-метилтрансфераза встречается у 47% афроамериканок, и только у 19% белых» [9].

К доказанным факторам риска ЛМ, как мы отмечали в предыдущих публикациях, относятся раннее менархе, отсутствие в анамнезе родов и беременностей, хроническая ановуляция, хронический эндометрит, чрезмерное потребление алкоголя, прием тамоксифена [10].

Аналогичной точки зрения придерживаются исследователи, представившие данные о защитном влиянии беременности на развитие ЛМ. Ими установлено, что, «чем выше паритет (3 и более родов в анамнезе), тем ниже риск развития миомы (примерно в 5 раз)» [8]. Доказанный фактор риска ЛМ – ожирение [11]. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, женщины репродуктивного возраста, страдающие ожирением (1,8–25,3%), имеют реальные риски ЛМ [10].

Доказана генетическая предрасположенность к возникновению ЛМ. Выявленная у матери пациентки ЛМ ведет к увеличению риска ее развития у дочери в 2,5 раза. Весомым аргументом в данном случае служит лейомиоматоз (наследственный). Ген, являющийся участником этого процесса, усиливает активность фермента фумаратгидратазы, ведущего к прогрессированию ЛМ. Следует подчеркнуть, что данный фермент играет ключевую роль «при возникновении бессимптомных лейомиом у женщин, относящихся к белой расе» [8].

Уменьшение количества опухолей в период менопаузы объясняют снижением гормоносинтетических функций. Определено, что степень распределения прогестероновых рецепторов (ПР)-В в ткани ЛМ напрямую коррелирует с имеющимся количеством опухолей и обратно – с частотой межменструальных кровотечений и дисменореи; вероятно, увеличение ПР приводит к росту ЛМ при одновременном усилении выраженности клинических симптомов. До настоящего времени остается неизученной взаимосвязь приема оральных контрацептивов и ЛМ: противоречивые данные не позволяют прийти к надежному заключению [9]. Как бы то ни было, следует считать доказанным, что ЛМ возникает в результате множественных соматических мутаций в нормальных клетках миометрия. Опухоль растет из клетки-предшественницы, в которой произошла первоначальная мутация, и является следствием нарушения тканевого гомеостаза, поддерживаемого балансом клеточной пролиферации и апоптоза. В клетках ЛМ определяются сотни генов, которые ответственны за процесс регуляции клеточного роста, пролиферации и апоптоза, экспрессированы или репрессированы. В опухолях и в нормальном

эндометрии обнаружены существенные нарушения почти 50 микроРНК, регулирующих клеточную пролиферацию и апоптоз [12].

Тайны этиологии и патогенеза ЛМ кроются в накапливаемых результатах цитогенетических, молекулярно-биологических, иммунологических исследований, их обобщении с позиций межклеточных взаимодействий и создании единой концепции патогенеза [13].

Остается неоднозначной значимость гиперэстрогении в патогенезе ЛМ. Согласно исследованию В.Е. Радзинского среднее количество менструальных циклов за репродуктивный период женщины выросло с 60 в начале XX в. до 400 – в начале XXI в., что неизбежно привело к увеличению периодов относительной гиперэстрогении. Это имеет прямое отношение к реализации патологической пролиферации в органах репродуктивной системы [14].

В генезе роста и развития ЛМ ведущая роль принадлежит прогестерону, так как он является мощным митогеном, индуктором неконтролируемой патологической пролиферации. Увеличивая выраженность пролиферации, прогестерон инициирует торможение/снижение апоптоза и увеличивает активацию ангиогенеза. В отличие от нормального миометрия до 90% клеток, пролиферирующих ЛМ, имеют дисфункцию ПР [15], и назначение блокаторов ПР имеет широкую перспективу в отношении органосохраняющей тактики лечения ЛМ.

Клинические симптомы ЛМ проявляются только у 30–40% женщин и определяются локализацией, множественностью и размерами миомы [16]. Боль, аномальные маточные кровотечения (АМК), нарушение функции соседних органов и бесплодие существенно снижают качество жизни пациенток, страдающих ЛМ.

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (миома матки) 2020 г., одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, с целью остановки кровотечения при АМК для терапии 1-й линии рекомендуют транексамовую кислоту у пациенток с миомой матки в суточной дозе до 4 г и длительностью до 5 дней с уровнем доказательности В [1]: «транексамовая кислота способствует снижению менструальной кровопотери на 40%» [1].

Пациенткам, страдающим ЛМ при отсутствии симптомов (АМК, болевого синдрома), миоматозных узлов субмукозной локализации, роста миоматозных узлов, размере матки до 12 нед, специального лечения не требуется, рекомендуется ежегодное динамическое наблюдение с сонографическим мониторингом [1, 17].

Консервативная терапия, необходимость в которой возникает в репродуктивном возрасте страдающих ЛМ женщин, ассоциируется с наличием симптомов:

1. АМК.
2. Анемия.
3. Боли в области малого таза.
4. Сопутствующие и гиперпластические процессы эндометрия [1, 18].

Медикаментозная терапия направлена на торможение роста ЛМ и сохранение фертильности, в последующем – на предотвращение гистерэктомии.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона имеют доминирующую роль в медикаментозном лечении ЛМ, уменьшают размеры опухолей, приводя к отчетливому регрессу клинических симптомов и сохранению репродуктивной функции. Однако их использование имеет ограничения, так как данная группа препаратов отличается наличием ряда побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов и

негативным влиянием на минеральную плотность костной ткани, а также временным лимитом – не более 6 мес.

Как уже сказано, в патогенезе ЛМ существенную роль играет прогестерон. С одной стороны, он стимулирует рост миомы за счет активации экспрессии EGF и Bcl-2, с другой – подавляет рост миоматозных узлов за счет уменьшения экспрессии IGF-1 в клетках [17]. Антигестагены, в частности мифепристон, который используется более 20 лет, являются средством, устраняющим рецепторную дисфункцию ПГ [19].

Мифепристон, созданный в 1980 г., – синтетический антигестаген – препарат для перорального использования (бывший RU 486 – по первым буквам компании и номеру комнаты, в которой работала команда), имеет легитимные показания в лечении ЛМ*. Продemonстрировано, что он обладает в 10 раз более высокой способностью связываться с ПР миометрия, чем эндогенный [20].

По данным метаанализа, основанного на результатах 11 рандомизированных контролируемых исследований с выборкой 780 пациенток, страдающих «симптомной» ЛМ, установлена высокая клиническая эффективность (в дозах от 2,5 до 25 мг мифепристона) в купировании симптомов ЛМ и в регрессе миоматозных узлов [21].

Сделан вывод о том, что использование 50 мг мифепристона в течение 3 мес уменьшает размеры ЛМ на 41–44% [20]. Назначение антигестагенов не оказывало негативного влияния на состояние минеральной плотности костной ткани пациенток и не ассоциировалось с другими нежелательными явлениями (приливы, сухость слизистых оболочек и др.) [22]. Однако в другом исследовании продемонстрировано, что рост ЛМ медленно возобновлялся после прекращения приема мифепристона, а через 5–7 мес после прекращения приема препарата объем ЛМ увеличился на 20% от исходного [21], что требует тщательного анализа используемых дозировок и критериев рандомизации в исследованиях.

В РФ мифепристон (в дозе 50 мг) зарегистрирован под торговым названием Гинестрил*. Препарат характеризует весомые преимущества по сравнению с другими средствами для консервативного лечения ЛМ благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости. Данные факты позволяют успешно использовать его при лечении ЛМ у пациенток репродуктивного возраста и в долгосрочной перспективе. Согласно инструкции по применению препарата Гинестрил*, «препарат блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов и при этом не обладает гестагенной активностью»; уменьшает размеры миоматозных узлов, препятствует прогрессированию заболевания, откладывая, а возможно, и предотвращая оперативное лечение [22]. Клиническая эффективность препарата Гинестрил* доказана отечественными исследованиями, в которых авторы использовали 2 схемы применения: 25 мг (по 50 мг через день) в течение 24 нед и по 50 мг ежедневно в течение 12 нед. Согласно объективным и субъективным критериям был продемонстрирован высокий профиль безопасности и переносимости препарата [23]. Аналогичного мнения придерживаются иностранные коллеги в рамках Кокрейновского обзора [24]. Не было обнаружено данных о негативном влиянии препарата на состояние овариального резерва, что может стать преимуществом в выборе метода лечения ЛМ женщин молодого возраста с нереализованными репродуктивными планами, а также быть рассмотрено в качестве этапа прегравидарной подготовки

пациенток с ЛМ, планирующих хирургическое лечение при узлах субмукозной локализации [25].

Известно, что после рекомендаций Европейского медицинского агентства 30 марта 2020 г. было временно приостановлено использование улипристал ацетата для лечения ЛМ. Продолжаются исследования безопасности препарата, в частности гепатотоксичности [26].

Напротив, известно, что 3-месячные курсы лечения препаратом Гинестрил* (50 мг) не обладают негативным воздействием на функции печени и синтез печеночных ферментов [27].

Важно отметить, что после лечения препаратом Гинестрил* женщин с ЛМ частота наступления запланированной беременности оказалась в 2,2 раза выше, чем при отсутствии терапии. Это позволяет успешно использовать препарат для лечения ЛМ в репродуктивном возрасте с целью повышения вероятности реализации репродуктивных планов [28].

В своей клинической практике с целью консервативной терапии ЛМ мы используем препарат Гинестрил* в суточной дозе 50 мг (1 таблетка) в течение 3 мес.

Клинический случай

Пациентка А., 28 лет.

Жалобы на обильные менструации, межменструальные выделения из половых путей, ноющие боли внизу живота, головокружение, слабость, повышенную утомляемость.

Анамнез жизни. Со слов пациентки, в течение последних 4 лет страдает ЛМ, наблюдается у врача женской консультации по месту жительства. Лечение не получала.

Изложенные жалобы беспокоят последние полгода, в связи с чем обратилась на прием с целью проведения лечения.

При осмотре: рост – 175 см, масса тела – 56,6 кг, индекс массы тела – 18,5 кг/м².

Артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Детские заболевания отрицает. Группа крови: 0(I) – первая, Rh(+) – положительный.

Соматическая патология: миопия легкой степени тяжести, хронический гастрит – ремиссия, субклинический гипотиреоз.

Вредные привычки: курит по 1 пачке в день.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менструации с 14 лет, установились сразу, обильные, умеренно болезненные в первые дни. Цикл нерегулярный, 25–40 дней. Беременностей не было. Половая жизнь с 18 лет. Половой партнер здоров, 30 лет. Контрацепцию отрицает.

Наследственность – миома матки по материнской линии.

Лабораторные данные: общий анализ крови при поступлении от 10.01.2021 – количество лейкоцитов (WBC) 9,1/л, количество эритроцитов (RBC) 3,48/л, гемоглобин (HbV) 95 г/л, тромбоциты (PLT) 274/л.

Пациентке проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

Матка. Положение матки *retroflexio*, расположена по средней линии. Форма матки неправильная, увеличена за счет контура миоматозных узлов. Размер – 98×88×60 мм.

Миометрий. Структура неоднородная, изменена за счет миоматозных узлов. По классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 5-й тип (subserosal ≥50% intramural), по задней и передней стенкам матки, размеры: 61×35×30, 51×41×30 мм, 1-й тип submucosal диаметром 10×15×9.

Полость матки деформирована за счет указанного субмукозного узла. Эндометрий неоднородной структуры, толщина до 5 мм.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинестрил. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=156cb197-822a-4b52-b8e4-9eea7d482dfd&t. Ссылка активна на 30.10.2021.

Шейка матки. Структура не изменена. Размеры обычные, длина 34 мм.

Цервикальный канал. Не расширен, без особенностей.

Яичники. Правый яичник: расположен типично, размером 30×28×17 мм; фолликулярный аппарат не изменен. Кистозные образования не визуализируются. Левый яичник: расположен у ребра матки, размером до 29×24×18 мм, фолликулярный аппарат не изменен. Кистозные образования не визуализируются. Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется.

Заключение. Множественная миома матки средних размеров с субмукозным расположением одного из узлов. Хроническая постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

Учитывая изложенные данные, назначена консультация гематолога, терапевта. В настоящий момент не представляется возможным проведение хирургического вмешательства, в связи с чем в рамках консервативного лечения, кроме антианемической терапии, назначен препарат Гинестрил® в суточной дозе 50 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 3 мес.

После проведенного лечения результаты контрольной гемограммы продемонстрировали позитивную динамику: количество лейкоцитов (WBC) 8,4/л, количество эритроцитов (RBC) 4,2/л, гемоглобин (HbB) 123 г/л, тромбоциты (PLT) 283/л.

В ходе контрольного сонографического исследования выявлено уменьшение узлов ЛМ на 25%. Со стороны терапевта и гематолога получены рекомендации об отсутствии противопоказаний для хирургического лечения. Больная успешно прооперирована – гистероскопическая резекция левого миоматозного узла субмукозной локализации без технических сложностей. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о необходимости наблюдения в условиях женской консультации по месту жительства.

Заключение

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что ЛМ до сих пор занимает лидирующую позицию среди доброкачественных опухолей репродуктивной системы и, к сожалению, является ведущей причиной гистерэктомии. Значимость сохранения репродуктивного потенциала женщин с ЛМ нельзя недооценивать, принимая во внимание текущую демографическую ситуацию в РФ. Медикаментозный менеджмент ЛМ – не новость для современного клинициста. За последние десятилетия были предложены самые различные лекарственные средства, направленно действующие на гормонозависимую опухоль. Однако ни один препарат фармакологического менеджмента не может полностью излечить ЛМ. Гистерэктомия остается единственным радикальным средством против болезни. Медикаментозная терапия оправдана для женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию, и остается весьма актуальным поиск новых фармакологических средств с максимальной эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов.

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Клинические рекомендации: миома матки – 2020. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2020 [Klinicheskie rekomendatsii: mioma matki – 2020. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Moscow, 2020 (in Russian)].
2. Оразов М.Р. Основы консервативного лечения лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2016;3(13):59-71 [Orazov MR. Bases of a uterine leiomyoma's nonsurgical treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2016;3(13):59-71 (in Russian)].
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Сравнительная эффективность двух схем применения гинестрила при терапии миомы матки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(4):115-21 [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Khorolsky VA. Comparative effectiveness of two schedules of gynecril administration in treatment of uterine fibroids. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017;24(4):115-21 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-115-121
4. Арутюнова Е.Э., Каткова А.С., Буралкина Н.А. Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):26-30 [Arutyunova EE, Katkova AS, Buralkina NA. Ethnogeography of uterine fibroids: epidemiology, age and race differences, types of surgery. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):26-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.6.26-30
5. Свирипова К.А., Кузнецова М.В., Согоян Н.С., и др. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник РГМУ.* 2020(1):29-35 [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoyan NS, et al. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: a search for marker SNPs. *Vestnik RGMU.* 2020(1):29-35 (in Russian)]. DOI:10.24075/brsmu.2020.011
6. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;1(91):22-7 [Shtoh EA, Tskhay VB. Uterine myoma. Modern views on the pathogenesis and risk factors. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;1(91):22-7 (in Russian)].
7. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. DOI:10.1111/1471-0528
8. Гумерова И.А. Эпидемиология и факторы риска развития миомы матки. *Трибуна ученого.* 2020;9:414-26 [Gumerova IA. Epidemiology and risk factors for development of uterine myoma. *Tribuna uchenogo.* 2020;9:414-26 (in Russian)].
9. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104(1):170-5.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.04.024
10. Дикарева Л.В., Уханова Ю.Ю., Малышева И.П., и др. Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза trail как ранних предикторов формирования миомы матки. *Астраханский медицинский журнал.* 2021;16(1):66-73 [Dikareva LV, Ukanova YuYu, Malysheva IP, et al. Significance of fetal macrosomia, obesity and the marker of apoptosis trail as early predictors of the formation of uterine myoma. *Astrakhan medical journal.* 2021;16(1):66-73 (in Russian)].

- Malysheva IP, et al. The importance of fetal macrosomy, obesity and trail apoptosis marker as early predictors of uterine myoma formation. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2021;16(1):66-73 (in Russian)].
11. Cieberta M, Wlodarczyk M, Slabuszewski-Jozwiak A, et al. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1787-92. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
 12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Чирков А.В. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы. *Гинекология*. 2017;19(5):15-9 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV, Chirkov AV. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. Literature review. *Gynecology*. 2017;19(5):15-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.5.15-19
 13. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р. Фармакологический менеджмент лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018;6(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Toktar LR. Pharmacological management of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):53-62 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2018-13006
 14. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Radzinsky VE, Fuks AM. Ginekologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
 15. Татарова Н.А., Линде В.А., Резник М.В., и др. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):10-6 [Tatarova NA, Linde VA, Reznik MV, et al. Uterine fibroids etiopathogenesis issues and opportunities of conservative therapy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(13):10-6 (in Russian)].
 16. Dolmans MM, Donnez J, Fella L. Uterine fibroid management: today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1222-9. DOI:10.1111/jog.14002
 17. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-78. DOI:10.2147/TCRM.S147318
 18. Можейко Л. Миома матки: классификация, диагностика, современные методы лечения. *Наука и инновации*. 2019;10(200) [Mozheiko L. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Nauka i innovatsii*. 2019;10(200) (in Russian)].
 19. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):81-8 [Tapil'skaia NI, Dukhanin AS, Glushakov RI. Influence of drug treatment of symptomatic uterine leiomyoma on the quality of life of women. *Problemy reproduktivnoi. 2018;24(4):81-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182404181*
 20. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Маракаев С.Г. Алгоритм лечебно-профилактической тактики ведения пациенток с миомой матки. *Гинекология*. 2015;17(3):4-8 [Sinchikhin SP, Mamiev OB, Magakan SG. Algorithm of therapeutic and prophylactic tactics of conducting patients with uterine myoma. *Gynecology*. 2015;17(3):4-8 (in Russian)].
 21. Shen Q, Hua Y, Jiang W, et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1722-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.08.039
 22. Леваков С.А., Шешукова Н.А. Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки. *Медицинский совет*. 2017;2:136-41 [Levakov SA, Sheshukova NA. The effect of treatment with mifepristone on the quality of life of patients with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet*. 2017;2:136-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-2-136-141
 23. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Сравнительная эффективность двух схем применения гинестрила при терапии миомы матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(4):115-21 [Radzinsky VE, Ordiansky IM, Khorolsky VA. Comparative effectiveness of two schedules of gynecril administration in treatment of uterine fibroids. *Kubanskij nauchnyy medicinskij vestnik*. 2017;24(4):115-21 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-4-115-121
 24. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8(8):CD007687. DOI:10.1002/14651858.CD007687.pub2
 25. Лебедева Я.А., Молчанов О.Л., Байбуз Д.В., Галиуллина Л.А. Влияние антигестагенной терапии миомы матки на состояние овариального резерва. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;4(82):21-6 [Lebedeva YaA, Molchanov OL, Baibuz DV, Galiullina LA. Effect of antigestagenic therapy of uterine fibroids on the state of ovarian reserve. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2019;4(82):21-6 (in Russian)].
 26. EMA/24778/2021 Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. 13.11.2020.
 27. Тихомиров А.Л., Деды Т.В., Сарсания С.И., и др. Актуальная стратегия ведения пациенток с миомой матки в амбулаторных условиях. *Трудный пациент*. 2021;19(4):12-7 [Tikhomirov AL, Dedy TV, Sarsaniia SI, et al. Latest Strategy for the Management of Patients With Uterine Fibroids in the Outpatient Setting. *Difficult Patient*. 2021;19(4):12-7 (in Russian)]. DOI:10.224412/2074-1005-2021-4-12-17
 28. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р. Миома матки: альтернативные методы лечения. *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):83-7 [Dobrokhotova IuE, Il'ina Iu, Ibragimova DM, Narimanova MR. Mioma матки: al'ternativnye metody lecheniia. *Problemy reproduktivnoi. 2018;24(2):83-7 (in Russian)].*

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных

С.П. Синчихин^{✉1}, Л.В. Степанян¹, Л.М. Атуева², О. Насри¹, Е.С. Синчихина¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ГБУЗ «Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» Минздрава Астраханской области, Астрахань, Россия

Аннотация

Огромные ресурсы системы здравоохранения и экономик всех стран мира направлены на борьбу с пандемией COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Важным является формирование эффективных мер профилактики распространения новой коронавирусной инфекции и развития постковидных осложнений. Для этого необходимо не только углубленно изучать этиопатогенез, клинические проявления заболевания, но и оценивать влияния другой патологии на течение развития заболевания. Особое внимание необходимо уделять беременным пациенткам с COVID-19. Исходя из изложенного, авторами была поставлена цель: уточнить связь между COVID-19 и железодефицитной анемией. В информационный материал включены данные научных статей, имеющихся в Pubmed и ресурсах Интернета по указанной теме, а также данные собственных наблюдений. Уточнены этиологические причины и некоторые аспекты патогенеза развития COVID-19. Показаны клинические формы проявления новой коронавирусной инфекции. Представлены клинические особенности течения COVID-19. Отмечено более частое распространение новой коронавирусной инфекции среди беременных. Внимание уделено взаимосвязи COVID-19 и железодефицитной анемии. Установлено, что имеется прямая связь между степенью тяжести анемии и степенью развития осложнений при COVID-19. Своевременная диагностика и лечение железодефицитной анемии у беременных не только способствуют предупреждению развития акушерских и перинатальных осложнений, но и являются профилактикой развития тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, железодефицитная анемия, беременность

Для цитирования: Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М., Насри О., Синчихина Е.С. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных. Гинекология. 2021;23(6):592–596. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201340

BEST PRACTICE

Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women

Sergey P. Sinchikhin^{✉1}, Lusine V. Stepanyan¹, Lyubov M. Atueva², Onsi Nasri¹, Ekaterina S. Sinchikhina¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Astrakhan, Russia

Abstract

Huge resources of the health system and economies of all countries of the world are devoted to combating the COVID-19 pandemic (Coronavirus disease 2019). It is important to formulate effective measures to prevent the spread of a new coronavirus infection and the development of its postcoid complications. For this, it is necessary to study in depth not only the etiopathogenesis, clinical manifestations of the disease, but also to assess the influence of another pathology on the course of the development of the disease. Particular attention should be paid to pregnant patients with COVID-19. To clarify the relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia. The information material includes data from scientific articles available in Pubmed and Internet resources on this topic, as well as data from our own observations. Timely diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women helps not only to prevent the development of obstetric and perinatal complications, but also to prevent the development of a severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, iron deficiency anemia, pregnancy

For citation: Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Atueva LM, Nasri O, Sinchikhina ES. Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women. Gynecology. 2021;23(6):592–596. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201340

Наиболее обсуждаемой темой последнего времени в любом обществе, в особенности профессиональном, является COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Высокая контагиозность и трудности в эпидемиологиче-

ской управляемости респираторными заболеваниями вирусной этиологии способствовали быстрому распространению новой коронавирусной инфекции во всем мире [1]. Через 1 год после появления первого пациента с COVID-19

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Синчихин Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Атуева Любовь Мутадиевна – врач ГБУЗ «Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики». E-mail: atueval@bk.ru

Насри Онси – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: agma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Синчихина Екатерина Сергеевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: agma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

[✉]**Sergey P. Sinchikhin** – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Lusine V. Stepanyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Lyubov M. Atueva – doctor, Regional Center for Public Health and Medical Prevention. E-mail: atueval@bk.ru

Onsi Nasri – Graduate Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: agma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Ekaterina S. Sinchikhina – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: agma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

общее число инфицированных вирусом SARS-CoV-2 превысило более 90 млн человек¹. При этом встречаемость новой коронавирусной инфекции среди беременных в 3 раза выше, чем в общей популяции [2].

К настоящему времени известно, что точкой входа в клетку и ее поражения является мембранный белок ангиотензинпревращающий фермент 2, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II [3].

В основном указанный белок находится на мембранах пневмоцитов легких, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, что и определяет клиническую картину при прогрессивном развитии патологического процесса [4].

Вместе с тем наличие ангиотензинпревращающего фермента 2 на нейронах головного мозга и глии делает эти клетки чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 и может приводить к аносмии, а также развитию неврологических нарушений у больных с новой коронавирусной инфекцией. Потеря обоняния и вкуса, наблюдающаяся у многих больных с COVID-19, Академией оториноларингологии США рассматривается как характерный симптом данного заболевания. Белок ACE2 и фермент TMPRSS2 могут быть ответственными за перенос информации о запахах из воздуха в нейроны [5].

Наши собственные наблюдения показывают, что относительно длительное сохранение аносмии наблюдается у пациенток с нетяжелым течением заболевания и косвенно может свидетельствовать о местной локализации без широкого распространения патологического процесса. Аналогичные наблюдения приводят и другие исследователи [6]. Кроме того, у пациентов с бессимптомным течением можно диагностировать Т-лимфоциты, перекрестно реагирующие (кросс-реактивные) клетки на другие виды коронавирусов².

При прогрессировании заболевания на 4–5-е сутки от начала клинических проявлений болезни на компьютерной томографии появляется такой радиологический признак, как симптом «матового стекла», когда на снимках участки легочной ткани уплотняются и покрываются характерным беловатым налетом, свидетельствующим о развитии интерстициальной пневмонии [1].

Следует отметить, что заболевание у пациентов может протекать по-разному. При этом необходимо констатировать, что к настоящему времени мы не можем точно составить индивидуальный прогноз развития COVID-19. Несмотря на общность начала клинических проявлений острых респираторно-вирусных заболеваний, по нашим наблюдениям, новая коронавирусная инфекция у одной группы пациентов может начинаться с кратковременного подъема температуры (до 38°C), у другой – с катаральных явлений и у третьей – с ранних симптомов общей интоксикации (слабость, головная боль, миалгия), к которым постепенно к началу 2-й недели заболевания присоединяется кашель и/или одышка [1].

В настоящее время принято различать следующие формы течения COVID-19 [7]:

- *Бессимптомное носительство вируса* – встречается у 20% пациентов и выявляется при эпидемиологическом обследовании больного с COVID-19.
- *Легкое и среднетяжелое течение* – встречается у 60% пациентов и может протекать как без развития пневмонии, так и с развитием пневмонии средней степени тяжести.

- *Тяжелое течение* – встречается у 15% пациентов и сопровождается острой дыхательной недостаточностью, а также диффузно-инфильтративными изменениями в легочной ткани более чем у 50% из них.

- *Крайне тяжелое течение* – встречается у 5% пациентов и сопровождается не только нарушением газообмена, но и септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности.

По нашим наблюдениям, самым неблагоприятным сопутствующим фактором при COVID-19 является сахарный диабет [1]. Кроме того, мы обратили внимание на то, что до начала прогрессирующего ухудшения состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией не только начинается ускоренное снижение оксигенации крови, но и наблюдаются быстрое повышение уровня D-димера и снижение уровня гемоглобина [1].

Ряд исследователей указывали, что острые респираторно-вирусные заболевания имеют корреляционную связь с железодефицитной анемией [8, 9]. Вероятно, это связано с тем, что при недостатке в организме железа наблюдается снижение синтеза молекул неспецифической иммунной защиты (NO, OH), фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, а также увеличиваются активность перекисного окисления липидов и повреждение тканей [10]. Перечисленное свидетельствует о том, что на гуморальный, клеточный и неспецифический иммунитет, играющие важную роль в патогенетическом ответе на инфекционный агент, определенное и немаловажное влияние оказывает именно железодефицитная анемия [11].

Некоторые ученые высказывают мнение о том, что метаболизм железа и анемия играют очень важную роль в синдроме развития полиорганной дисфункции при новой коронавирусной инфекции [12]. По сравнению с умеренным при тяжелом течении заболевания у больных COVID-19 изначально были установлены более низкие показатели гемоглобина [12]. Авторы считают, что будущие исследования должны быть направлены на изучение влияния метаболизма железа и анемии на патофизиологию, прогноз и лечение указанного заболевания [12].

Отмечая связь патологического процесса при коронавирусной инфекции с общей анемической гипоксией, нарушением метаболизма железа и полиорганной дисфункцией, итальянские исследователи делают вывод о том, что во время пандемии COVID-19 наиболее важными являются профилактика и лечение анемии [13]. Своевременная ее профилактика может обеспечить защиту от более тяжелых случаев проявления данного заболевания [13].

К настоящему времени появились данные о том, что SARS-CoV-2, проникая в эритроциты, ингибирует гем путем своего связывания с β-цепями гемоглобина и вызывает его денатурацию [14]. Все это способствует усугублению кислородной недостаточности при COVID-19. Поэтому необходимо, по мнению авторов, иметь достаточные запасы железа и гемоглобина для профилактики развития тяжелой гипоксии при COVID-19 [14].

Гестационный период делает женский организм более уязвимым для тяжелого течения коронавирусного заболевания. С одной стороны, во время беременности необходимы иммунологические изменения в виде абсолютного снижения Т-клеток для создания благоприятного фона

¹Данные американского Университета Джона Хопкинса. Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu>

²Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/immunitet-k-covid-19-vyrabotalsya-shest-let-nazad-ot-drugikh-prostud>

имплантации эмбриона, роста и созревания плаценты [15]. С другой стороны, SARS-CoV-2 в первую очередь поражает органы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, т.е. те органы, которые в конце гестационного периода испытывают дополнительную нагрузку¹ [1].

По данным американских ученых, в США беременные с COVID-19 в 2 раза чаще переводятся для дальнейшего лечения в отделения интенсивной терапии, чем небеременные пациентки аналогичного возраста [16]. Шведские врачи также указывают на то, что родившие женщины с COVID-19 почти в 6 раз чаще попадают в отделения интенсивной терапии, чем их небеременные сверстницы [16].

Отечественные ученые отмечают, что железодефицитная анемия может рассматриваться как фактор риска заболеваемости и летальности беременных при COVID-19 [17, 18].

Согласно нашим наблюдениям и данным других коллег противовирусные препараты могут быть эффективны, особенно в самом начале болезни, поэтому важно их назначение с появлением предвестников или начальных симптомов заболевания [1, 2]. При этом препараты, содержащие интерферон $\alpha 2b$, показывают очень высокую противовирусную эффективность, в том числе и у беременных пациенток. Согласно данным отечественных авторов, такой интерферонсодержащий препарат, как Виферон, является не только высокоэффективным в лечении новой коронавирусной инфекции, но и безопасным для внутриутробного развития плода [19].

Отвечая на прямой вопрос, есть ли связь между COVID-19 и железодефицитной анемией, можно однозначно ответить – есть. Основываясь на ранее перечисленных сведениях, следует, что железодефицитное состояние снижает иммунологический ответ при внедрении в организм респираторно-вирусной инфекции и усугубляет течение нового коронавирусного заболевания.

Учитывая, что железодефицитные состояния являются наиболее частой сопутствующей соматической патологией у беременных, важно уделять особое внимание своевременной профилактике и лечению анемии в гестационном периоде, что будет являться не только мерой предупреждения развития акушерских и перинатальных осложнений, но и профилактикой развития тяжелого течения COVID-19. Вместе с тем следует также учитывать, что при уже имеющемся COVID-19 экстренное назначение препаратов железа является не вполне целесообразным, так как SARS-CoV-2 обладает гепцидин-подобным эффектом, в результате чего может развиваться дисметаболизм железа с гиперферритинемией и ферроптозом (гибель клеток в результате избыточного накопления железа) [20].

Высокоэффективным для профилактики и лечения железодефицитных состояний является противоанемический препарат Ферретаб®. Это единственный зарегистрированный в нашей стране железосодержащий лекарственный препарат, имеющий данный уникальный состав в виде лекарственной формы – капсулы. Препарат содержит в качестве действующих веществ железа фумарат (50 мг) и фолиевую кислоту (500 мкг). Следует отметить, что в отличие от сульфата железа фумарат железа – это органическое соединение, что подчеркивает его более высокие физиологичность и безопасность для организма. Кроме того, хорошо известно, что двухвалентное железо имеет более высокую биологическую доступность, чем трехвалентное.

Фумарат железа необходим для синтеза гемоглобина. При применении железа в виде солей происходит быстрое восполнение его дефицита в организме, что приводит к постепенной регрессии таких клинических симптомов анемии,

как слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия и сухость кожи [21].

Фолиевая кислота также крайне необходима для нормального созревания мегабластов и образования нормобластов. Она стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина, во время беременности защищает от тератогенных факторов [13]. Вместе с тем в составе комплексного препарата Ферретаб® фолиевая кислота дополнительно рассматривается как синергист действия фумарата железа. Кроме того, сочетание микроэлемента железа и фолиевой кислоты оказывает положительное влияние на иммунную систему и функциональное состояние организма [22].

Необходимо подчеркнуть особую инновационную форму препарата Ферретаб®, обеспечивающую замедленное высвобождение железа и его доставку к месту всасывания.

Заключение

Рождение здоровых детей в сложных современных реалиях сегодняшних дней – задача непростая, но вполне решаемая. Для этого необходимы максимально бережное отношение к беременной женщине, предотвращение возможных гестационных рисков и осложнений родов, а также лечение и профилактика железодефицитного состояния и COVID-19.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция. *Гинекология*. 2020;22(2):6-16 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Mamiev OB. New coronavirus infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture. *Gynecology*. 2020;22(2):6-16 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.200129
2. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Гинекология*. 2020;22(5):6-11 [Belokrinskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Shifman EM. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant

- women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *Gynecology*. 2020;22(5):6-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.5.200439
3. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-35.e19. DOI:10.1016/j.cell.2020.04.035
 4. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1209-20. DOI:10.1007/s10096-020-03897-6
 5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052
 6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. *China Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8. DOI:10.1093/cid/ciaa248
 7. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (утв. Минздравом России, 2020 г.). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216/ Ссылка активна на 09.01.2021 [Metodicheskie rekomendatsii "Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19" (utv. Minzdravom Rossii, 2020 g.). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216 Accessed: 09.01.2021 (in Russian)].
 8. Chen K, Chai L, Li H, et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(2):222-7. DOI:10.1016/j.nut.2015.08.010
 9. Bucca C, Culla B, Burssino L, et al. Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11):1095-100. DOI:10.1111/ijcp.12001
 10. Agoro R, Taleb M, Quesniaux VFJ, Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0196921. DOI:10.1371/journal.pone.0196921
 11. Haryanto B, Suksmasari T, Wintergerst E, Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam Miner*. 2015;4:1-15. DOI:10.4172/2376-1318.1000128
 12. Taneri PE, Gomez-Ochoa SA, Llanaj E. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763-73. DOI:10.1007/s10654-020-00678-5
 13. Baron D, Franchini M, Goobie S. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1105-13. DOI:10.1111/anae.15095
 14. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. Available at: https://chemrxiv.org/articles/preprint/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/9. Accessed: 09.01.2021. DOI:10.26434/chemrxiv.11938173.v9.
 15. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы. *Гинекология*. 2019;21(5):7-11 [Tsallagova EV, Prilepskaya VN. Obesity and women's health: from menarche to menopause. *Gynecology*. 2019;21(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.5.190732
 16. Collin J, Byström E, Carnahan AS, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-22. DOI:10.1111/aogs.13901
 17. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., и др. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2021;23(3):255-9 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Shapovalov KG, et al. COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(3):255-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200882
 18. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., и др. Материнская смертность и «near miss» при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):130-6 [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, et al. Maternal mortality and "near miss" with a new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women in Siberia and the Far East. *Reproduction problems*. 2021;27(2):130-6 (in Russian)].
 19. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Самсонов К.Ю., Багисева Н.В. Амбулаторные подходы к лечению новой коронавирусной инфекции у беременных и кормящих женщин. *Лечащий врач*. 2020;8:71-6 [Mordyk AV, Puzyreva LV, Samsonov KYu, Bagisheva NV. Outpatient approaches to the treatment of new coronavirus infection in pregnant and lactating women. *Attending physician*. 2020;8:71-6 (in Russian)].
 20. Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблюян А.Г. Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2021;17(9):26-9 [Pihut PP, Tsakhilova SG, Babloyan AG. The role of hepcidin in the pathophysiology, diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in the postpartum period. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2021;17(9):26-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-9-26-29
 21. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
 22. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *MDPI Nutrients*. 2018;10:1531. DOI:10.3390/nu10101531

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU

Спонтанно наступившая беременность у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай

Е.Е. Краева[✉], Н.П. Макарова, А.А. Бабаян, Е.А. Калинина

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

Аннотация

Несмотря на современные достижения в области репродуктивной медицины, в настоящее время не существует эффективного способа повышения овариального резерва. Зачастую добиться наступления беременности у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников удастся лишь при использовании донорского генетического материала, поэтому сниженный овариальный резерв является крайне актуальной проблемой репродукции. В отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка 31 года с преждевременной недостаточностью яичников, ановуляторным бесплодием, неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Пациентке проведена процедура интраовариального введения собственной плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP) с целью улучшения функции яичников. Спустя 1 мес после проведения процедуры у пациентки наступила самопроизвольная беременность. Процедура введения PRP может быть перспективной для пациенток с яичниковой недостаточностью. По данным литературы и собственному опыту, после введения в яичники PRP наблюдается тенденция к увеличению количества антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования, что может свидетельствовать о некотором временном повышении овариального резерва и улучшении репродуктивного прогноза.

Ключевые слова: сниженный овариальный резерв, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, обогащенная тромбоцитами плазма

Для цитирования: Краева Е.Е., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Спонтанно наступившая беременность у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай. Гинекология. 2021;23(6):597–600. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201244

CASE REPORT

Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian failure after ovarian platelet-rich plasma injection. Case report

Elizaveta E. Kraevaya[✉], Natalia P. Makarova, Alina A. Babayan, Elena A. Kalinina

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

Abstract

The authors have described a clinical case of a spontaneous pregnancy in a patient with decreased ovarian reserve, secondary infertility and a history of an in vitro fertilization failure. Based on literature data and their own experience, the authors believe that intraovarian administration of platelet-rich plasma can increase the ovarian reserve and improve reproductive potential.

Keywords: decreased ovarian reserve, infertility, assisted reproductive technologies, platelet-rich plasma, case report

For citation: Kraevaya EE, Makarova NP, Babayan AA, Kalinina EA. Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian failure after ovarian platelet-rich plasma injection. Case report. Gynecology. 2021;23(6):597–600. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201244

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Краева Елизавета Евгеньевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8140-0035

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Бабаян Алина Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_babayan@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

[✉]Elizaveta E. Kraevaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8140-0035

Natalia P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Alina A. Babayan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_babayan@oparina4.ru

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Введение

На сегодняшний день снижение овариального резерва по-прежнему остается одной из трудноразрешимых проблем репродуктивной медицины. Под сниженным овариальным резервом подразумевают состояние, при котором в яичниках при ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализируют не более 5 антральных фолликулов (АФ) или уровень антимюллерова гормона (АМГ) менее 1,2 нг/мл [1]. Причинами данного состояния могут быть возраст [2–4], ятрогенное воздействие – хирургические манипуляции на яичниках [5], прием токсичных лекарственных препаратов [6], генетические факторы у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (синдром Тернера, премутации гена FMR-1, а также мутации генов FOXL2, NR5A1, BMP15, FSHR, мутации ферментов стероидогенеза) [7, 8]. Репродуктивный прогноз у этих пациенток зависит от причины, повлекшей снижение овариального резерва.

К сожалению, доказанных методов улучшения овариальной функции не существует. В клинической практике пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников даются рекомендации по ведению здорового образа жизни (отказ от вредных привычек, коррекция массы тела при необходимости и т.п.), назначаются гормональные препараты, витамины и биологически активные добавки в надежде на улучшение трофических и метаболических процессов в яичниках и, как следствие, увеличение количества АФ (КАФ), но, к сожалению, ни один из этих методов не обладает доказанной эффективностью [9–12], поэтому поиск способов решения данной проблемы является актуальнейшей задачей репродуктивной медицины.

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP), используется во многих областях медицины: дерматологии, травматологии и ортопедии, эстетической гинекологии [13–15]. В репродукции метод введения PRP также завоевывает популярность: в последнее время активно проводится процедура инъекции PRP в матку у пациенток с «тонким» эндометрием и в яичники у пациенток с «бедным» ответом в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16–19].

В статье описан клинический случай самопроизвольного наступления беременности у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариальной инъекции PRP.

Клинический случай

Пациентка М., 31 год, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в феврале 2019 г. с жалобами на ненаступление беременности в течение 2 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 13 лет, цикл регулярный, по 4 дня, через 28 дней, без особенностей. Гинекологический анамнез не отягощен. В 2017 г. у пациентки наступила самопроизвольная беременность, которая прервалась на сроке 9 нед. В результате проведенного обследования выставлен диагноз: преждевременная недостаточность яичников на основании снижения уровня АМГ до 0,12 нг/мл, эпизодов повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 18 мМЕ/мл, данных УЗИ (в яичниках определялись единичные АФ). Для реализации репродуктивных планов пациентке рекомендовано воспользоваться донорскими ооцитами, но получен отказ. В июле 2019 г. предпринята попытка получения ооцита и оплодотворения его с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) в естественном цикле, при этом

было получено 2 зрелых ооцита, которые оплодотворились, но эмбрионы остановились в развитии. В дальнейшем проведение программ ВРТ не представлялось возможным по причине отсутствия условий для овариальной стимуляции (высокие значения ФСГ) и отсутствия роста доминантного фолликула в естественном цикле. Принято решение о проведении процедуры введения PRP в яичники с целью увеличения КАФ в яичниках и повышения эффективности овариальной стимуляции в программе ВРТ. В феврале 2020 г. в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия пациентке проведена трансвагинальная пункция яичников под УЗ-контролем в условиях внутривенной кратковременной анестезии и введено по 0,5 мл PRP в каждый яичник. PRP получали в результате венопункции, забора 10 мл крови в стерильную пробирку с антикоагулянтом, центрифугирования и отбора тромбоконцентрата для последующего введения в ткань яичника. В марте 2020 г. у пациентки наступила самопроизвольная беременность, подтвержденная результатом анализа крови на b-субъединицу хорионического гонадотропина человека, но прервавшаяся на раннем сроке. При наблюдении в динамике через 2 мес после проведенной процедуры инъекции PRP по данным УЗИ органов малого таза в яичниках визуализировалось большее по сравнению с предшествующими исследованиями КАФ, уровни ФСГ и АМГ оставались в пределах прежних значений; и в июле 2020 г. предпринята попытка ЭКО/ИКСИ в естественном цикле, в результате которой получено 2 зрелых ооцита, но оплодотворения не произошло. С июля 2020 по февраль 2021 г. пациентка предпринимала попытки зачать естественным путем, которые оказались безуспешными. В марте 2021 г. она приняла решение о проведении программы ВРТ с донорскими ооцитами.

Обсуждение

Проблемы естественного старения, генетические поломки, необратимость ятрогенного воздействия на органы и ткани – на сегодняшний день вызов не только репродуктивной медицине, но и всей медицинской науке в целом. Женщины со сниженным овариальным резервом, преждевременной недостаточностью яичников представляют собой очень сложную категорию пациенток по причине крайне ограниченного набора терапевтических методов.

Главным ограничением повышения овариального резерва является общепринятая теория о том, что количество ооцитов детерминировано генетически [20], но дискуссия о возможности постнатального оогенеза возобновилась после работы К. Зоу и соавт. (2009 г.), в которой продемонстрировано, что в яичниках млекопитающих присутствуют стволовые клетки, способные к оогенезу [20, 21]. Получены данные, что мезенхимальные клетки коркового слоя взрослого яичника могут претерпевать мезенхимально-эпителиальный переход в поверхностные эпителиальные клетки, которые последовательно дифференцируются в примитивные гранулезные и половые клетки; человеческие ооциты могут дифференцироваться из поверхностного эпителия яичников в яичниках плода *in vivo* и от яичников взрослых *in vitro*. Таким образом, пул первичных фолликулов в яичниках взрослого человека представляет собой не статическую, а скорее динамическую популяцию дифференцирующихся и регрессирующих структур [20, 22].

Данная гипотеза о возможности оогенеза из мезенхимальных стволовых клеток в постнатальном периоде позволяет надеяться на эффективность принципиально новых подходов к терапии яичниковой недостаточности, в частности инъекций PRP в яичники [20, 23].

Систематический обзор S. Panda и соавт. (2020 г.) посвящен эффективности интраовариальной инъекции PRP у пациенток с яичниковой недостаточностью и результатам последующих программ ВРТ [24–27]. Проанализирована эффективность инъекции PRP у 663 женщин, оценивались показатели АМГ, ФСГ, количество антральных фолликулов, эффективность последующих программ ВРТ. Исследование Y. Sakiroglu и соавт. (2020 г.) показало, что женщины, у которых на момент инъекции PRP отсутствовали АФ, хуже ответили на лечение по сравнению с женщинами, у которых был хотя бы 1 АФ. Аналогично женщины с самым низким кватрилем для сывороточного АМГ и наивысшим для сывороточного ФСГ были менее склонны к положительному ответу на лечение [24]. Авторы обзора пришли к выводу, что методика интраовариальной инъекции PRP помогает активировать существующие преантральные и/или ранние АФ и именно их количество определяет ответ на процедуру введения PRP в яичники [28].

Во всех исследованиях отмечается, что крайне неблагоприятный прогноз эффективности лечения – у пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью, и даже при наступлении беременности живорождений у данной категории пациенток не наблюдалось.

Предполагают, что положительный эффект процедуры введения PRP в отношении яичниковой функции реализуется благодаря биологически активным веществам, содержащимся в тромбоцитах и высвобождающихся при их активации: цитокинам, хемокинам, факторам роста. При этом усиливаются клеточная пролиферация и миграция клеток, ангиогенез, что приводит к повышению трофики и, как следствие, улучшению функции яичниковой ткани [20, 29–31].

Авторы исследований подчеркивают важность соблюдения номенклатуры, стандартизации протоколов для получения PRP, а также обязательной характеристики конечного продукта, что позволило бы привести осуществленные исследования по данной проблематике к единому знаменателю. Отсутствие стандартизации протоколов получения PRP, кратности и дозирования терапии, отличающаяся хирургическая техника, немногочисленность и сложность проведения исследований по данной проблематике ограничивают широкое внедрение PRP в клиническую практику репродуктивной медицины, но, учитывая обнадеживающие результаты и успешность применения этой методики в других областях медицины, метод интраовариального введения PRP требует пристального внимания репродуктологов и проведения дальнейших исследований в этой области.

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

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

Вклад авторов. Е.Е. Краевая – сбор и анализ литературных данных, обработка исходного материала и написание статьи; Н.П. Макарова – редактирование и утверждение публикации; А.А. Бабаян – проведение программ ВРТ и PRP у пациентки; Е.А. Калинина – редактирование и утверждение публикации.

Authors' contribution. E.E. Kraevaya – collection and analysis of literature data, processing of source material and writing an article; N.P. Makarova – editing and approval of the publication; A.A. Babayan – carrying out IVF and PRP programs in a patient; E.A. Kalinina – editing and approval of the publication.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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

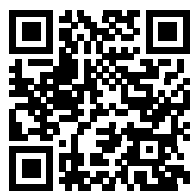
Литература/References

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2019. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 10.05.2021 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniu. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia RF. 2019. Available at: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 10.05.2021 [(in Russian)]].
2. Tal R, Seif DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):129–40. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.027
3. Салимова М.Д., Надеяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42–50 [Salimova MD, Nadeyeva YaG, Danusevich IN. Modern Concepts of Clinical and Diagnostic Criteria for Premature Ovarian Failure (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42–50 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2020-5.6.5
4. Попова К.А., Леонтьев А.А. Роль экзогенных и эндогенных факторов в формировании преждевременной недостаточности яичников в структуре бесплодия у женщин. *Синергия наук*. 2020;53:832–9 [Popova KA, Leontyev AA. The role of exogenous and endogenous factors in the formation of premature ovarian insufficiency in the structure of infertility in women. *Sinergia nauk*. 2020;53:832–9 (in Russian)].
5. Елисеенко Л.Н., Дивакова Т.С. Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичника. *Охрана материнства и детства*. 2017;2(30):38–42 [Eliseenko LN, Divakova TS. The effect of surgical treatment of endometrium on the functional state of the ovary. *Okhrana materinstva i detstva*. 2017;2(30):38–42 (in Russian)].
6. Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Корнеева И.Е., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. Реалии сегодняшнего дня. *Медицинский оппонент*. 2019;3(7):40–4 [Nazarenko TA, Kalinina EA, Korneeva IE, Martirosyan YaO. Preservation of the Reproductive Function in Patients with Cancer. The Realities of Today (Literature Review). *Medical Opponent*. 2019;3(7):40–4 (in Russian)].
7. Позднякова А.А. Преждевременная недостаточность яичников: от диагностики к профилактике и лечению последствий заболевания. *Главный врач Юга России*. 2020;4(74):24–7 [Pozdnyakova AA. Premature failure of the ovaries: from diagnostics to prevention and treatment of consequences of the disease. *Glavnyi vrach Iuga Rossii*. 2020;4(74):24–7 (in Russian)].
8. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod*. 2019;101(3):549–66. DOI:10.1093/biolre/iez084
9. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016;96(3):873–909. DOI:10.1152/physrev.00023.2015
10. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):29. DOI:10.1186/s12958-018-0343-0
11. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis

- of Randomized Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;27(11):160. DOI:10.3389/fendo.2020.00160
12. The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation; Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. DOI:10.1093/hropen/hoaa009
 13. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J, et al. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016;27(4):825-53. DOI:10.1016/j.pmr.2016.06.002
 14. Martínez-Martínez A, Ruiz-Santiago F, García-Espinosa J. Platelet-rich plasma: myth or reality? *Radiologia (Engl Ed)*. 2018;60(6):465-75 (in Spanish). DOI:10.1016/j.rx.2018.08.006
 15. Cohen PR, Riahi RR. Platelet-Rich Plasma and Genital Rejuvenation. *Skinmed*. 2019;17(4):272-4.
 16. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):753-6. DOI:10.1007/s10815-018-1159-8
 17. Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):810-3. DOI:10.1016/j.tjog.2018.10.007
 18. Гохберг Я.А., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Роль различных факторов воздействия на эндометрий в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;1:28-34 [Gokhberg YaA, Makarova NP, Babayan AA, Kalinina EA. The role of various factors affecting the endometrium in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;1:28-34 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.1.28-34
 19. Petryk N, Petryk M. Ovarian Rejuvenation Through Platelet-Rich Autologous Plasma (PRP) – a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment. *Reprod Sci*. 2020;27(11):1975-82. DOI:10.1007/s43032-020-00266-8
 20. Sills ES, Samuel HW. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20190805. DOI:10.1042/BSR20190805
 21. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol*. 2009;11(5):631-6. DOI:10.1038/ncb1869
 22. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, et al. Oogenesis in adult mammals, including humans: a review. *Endocrine*. 2005;26(3):301-16. DOI:10.1385/ENDO:26:3:301
 23. Pantos K, Nitsos N, Kokkali G, et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment. Abstracts, ESHRE 32nd Annual Meeting, Helsinki, 2016.
 24. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10211-22. DOI:10.18632/aging.103403
 25. Melo P, Navarro C, Jones C, et al. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(4):855-63. DOI:10.1007/s10815-020-01710-z
 26. Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(9):756-60. DOI:10.1080/09513590.2018.1445219
 27. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med*. 2020;9(6):1809. DOI:10.3390/jcm9061809
 28. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus*. 2020;12(12):e12037. DOI:10.7759/cureus.12037
 29. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, et al. Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:50. DOI:10.3389/fendo.2020.00050
 30. Aflatoonian A, Lotfi M, Saeed L, Tabibnejad N. Effects of Intraovarian Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma on Ovarian Rejuvenation in Poor Responders and Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Reprod Sci*. 2021;28(7):2050-9. DOI:10.1007/s43032-021-00483-9
 31. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18-24. DOI:10.1159/000477353

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Патогенез опущения влагалища с формированием ректоцеле

В.Е. Радзинский¹, М.Р. Оразов^{✉1,2}, Л.М. Михалева³, М.В. Крестинин¹, М.С. Лологаева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²Клиника репродуктивного здоровья Prior Clinic, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, относительно патогенеза формирования опущения влагалища с формированием ректоцеле. Несостоятельность тазового дна, а именно заднего компартмента с формированием ректоцеле на фоне опущения задней стенки влагалища, продолжает оставаться одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. В статье представлен анализ современных данных литературы о патогенезе пролапса тазовых органов (ПТО) с формированием ректоцеле. Исследования последних лет заметно расширили представления об этиологии и патогенезе ПТО в его заднем компартменте. Однако вопросы этиологии и патогенеза генитального пролапса у пациенток репродуктивного возраста, роли отдельных факторов риска и их сочетаний, патогенетические механизмы развития все еще далеки от окончательного решения. К сожалению, ни одна из существующих теорий полностью не объясняет все причины формирования ПТО в его заднем компартменте.

Ключевые слова: ректоцеле, опущение стенок влагалища, патогенез

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Крестинин М.В., Лологаева М.С. Патогенез опущения влагалища с формированием ректоцеле. Гинекология. 2021;23(6):601–604. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201287

LECTURE

Pathogenesis of vaginal prolapse with the formation of rectocele: a review

Viktor E. Radzinsky¹, Mekan R. Orazov^{✉1,2}, Liudmila M. Mikhaleva³, Mikhail V. Krestinin¹, Milana S. Lologaeva¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Clinic of Reproductive Health "Prior Clinic", Moscow, Russia;

³Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

To carry out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the pathogenesis of the formation of vaginal prolapse with the formation of rectocele rectum. The failure of the pelvic floor, namely its posterior compartment with the formation of a rectocele against the background of the lowering of the posterior vaginal wall, continues to be one of the most common gynecological diseases. This article presents an analysis of current literature data on the pathogenesis of pelvic organ prolapse with the formation of rectocele. Analyzing the above-mentioned data, it can be noted that the research data of recent years have significantly expanded the understanding of the etiology and pathogenesis of pelvic organ prolapse in its posterior compartment. However, the issues of etiology and pathogenesis of genital prolapse in patients of reproductive age, the role of individual risk factors and their combinations, pathogenetic mechanisms of development are still far from being resolved. Unfortunately, none of the above theories fully explains all the reasons for the formation of pelvic organ prolapse in its posterior compartment.

Keywords: rectocele, vaginal wall prolapse, pathogenesis

For citation: Radzinsky VE, Orazov MR, Mikhaleva LM, Krestinin MV, Lologaeva MS. Pathogenesis of vaginal prolapse with the formation of rectocele: a review. Gynecology. 2021;23(6):601–604. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201287

Несостоятельность тазового дна (НТД) – заболевание, которое долго оставалось незамеченным относительно других гинекологических проблем. Это могло быть связано с отсутствием четких критериев

диагностики, что приводит к невозможности адекватной диспансеризации, профилактики и прогнозирования заболевания. Вторым аспектом является отсутствие жизнеугрожающих последствий.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач акушер-гинеколог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. 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. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Крестинин Михаил Владимирович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: krestinin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3629-9641

Лологаева Милана Султановна – врач акушер-гинеколог, аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Milanalologaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7468-0924

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Mikhail V. Krestinin – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: krestinin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3629-9641

Milana S. Lologaeva – obstetrician-gynaecologist, Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: Milanalologaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7468-0924

Распространенность НТД составляет 41–50% среди женщин старше 40 лет. Это значит, что около 1/2 женского населения страдает существенным снижением качества жизни, поскольку НТД влияет на все сферы деятельности: личную, профессиональную, социальную, психологическую [1], а если учитывать тот факт, что разные страны публикуют данные о больших затратах из средств бюджетного финансирования министерств здравоохранения, проблема из статуса медицинской давно перешла в экономическую [2].

Несмотря на то что пролапс тазовых органов (ПТО) и НТД выявляются чаще у старшей возрастной группы, небезынтересна частота ректоцеле у молодых женщин. Так, из 172 нерожавших пациенток в возрасте от 18 до 24 лет у 12% обнаружены дефекты ректовагинальной перегородки, что было ассоциировано с более высоким индексом массы тела и хроническими запорами и, вероятно, имело врожденный характер [3].

Данные о высокой и увеличивающейся распространенности заболевания, об отсутствии четких диагностических критериев и алгоритма прогнозирования подтверждают актуальность проблемы. Сегодня накоплено немало сведений о предикторах и методах лечения пациенток с ПТО, но как бы парадоксально это ни звучало, ясности в некоторых вопросах (что и как делать, в какой период времени и на каком этапе развития заболевания) до сих пор нет. В связи с этим не вызывает сомнения необходимость ранней неинвазивной объективной диагностики анатомических и функциональных нарушений структур, поддерживающих органы малого таза, и требует изучения патогенеза заболевания.

При ПТО повреждение фасциального и мышечного отделов тазового дна приводит к последующей их дисфункции. От расположения дефекта(-ов) зависит, какие органы будут в составе грыжевого мешка. Тем не менее **при всех видах опущения/выпадения органов малого таза первичное нарушение касается тазового дна, а не пролабирующего органа** [4]. Необходимо отметить, что для НТД грыжевыми воротами являются дефекты всего комплекса тазового дна, функционирующего как единое целое [5]. Топографически тазовое дно стратифицируется на 3 основных отдела: передний, в котором расположены мочевой пузырь и уретра, средний – влагалище и матка, задний отдел – прямая кишка и задний проход. Следует подчеркнуть, что пролапс может формироваться как в пределах одного отдела, так и в разных комбинациях. Апоикальный пролапс (пролапс матки), таким образом, будет наиболее распространен, передний пролапс (цистоуретроцеле) – наиболее изучен, а формирование заднего пролапса (ректоцеле) представляет наибольший интерес.

Цель обзора – систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, относительно патогенеза формирования опущения влагалища с формированием ректоцеле.

Ректоцеле представляет собой заболевание, при котором часть прямой кишки выпячивается в сторону влагалища и постепенно пролабирует его стенку, образуя мешкообразный карман, в котором задерживаются фекальные массы. Это выпячивание прямой кишки является причиной расстройства дефекации и развития тяжелых запоров. Пациентке с ректоцеле приходится сильнее тужиться, применять пальцевое давление через заднюю стенку влагалища для опорожнения кишечника. Возрастающее во время дефекации давление в кишке увеличивается, что влечет за собой усугубление выпячивания и дальнейшего его прогрессирование [6, 7].

Классификация ректоцеле в зависимости от выраженности клинической картины и данных рентгенографии предполагает 3 степени заболевания:

- **1-я степень** – при пальцевом исследовании прямой кишки определяется небольшой карман передней ее

стенки, не достигающий уровня преддверия влагалища. При этом пациентки предъявляют жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки, а на рентгенограмме определяется выпячивание до 2 см;

- **2-я степень** – наличие выраженного кармана передней стенки прямой кишки, достигающего до уровня преддверия влагалища. Характерны жалобы на затрудненную дефекацию и чувство неполного опорожнения прямой кишки. На рентгенограмме выпячивание достигает 2–4 см;
- **3-я степень** – взбухание передней стенки прямой кишки вместе с задней стенкой влагалища распространяется за пределы половой щели в покое, особенно при повышении внутрибрюшного давления. Характерны жалобы на неполную эвакуацию содержимого прямой кишки, частые позывы к дефекации, длительное безуспешное потуживание, вызывающее перерастяжение сфинктера заднего прохода и ослабление сократительной способности мышц тазового дна. Пациентки отмечают чувство давления на промежность, боли в пояснично-крестцовой области, усиливающиеся при ходьбе и физической нагрузке. При пальцевом исследовании прямой кишки определяется большое выпячивание ее передней стенки во влагалище, за пределы наружного сфинктера заднего прохода. На рентгенограмме выпячивание превышает 4 см и достигает 8–9 см. Иногда в этом выпячивании обнаруживаются каловые камни. При ректороманоскопии могут наблюдаться воспалительные изменения слизистой оболочки прямой кишки. Эта степень ректоцеле часто сочетается с выпадением передней стенки влагалища, цистоцеле, опущением и выпадением матки [6].

Нужно отметить, что не все выпячивания задней стенки влагалища являются ректоцеле. Наличие глубокого слепого грыжевого мешка или выпадения свода (другой механизм поддержки) может привести к тому, что брюшина и ее содержимое вступают в непосредственный контакт с задней стенкой влагалища в виде энтероцеле или сигмоцеле. Различия между этими образованиями и ректоцеле обычно можно определить при ректовагинальном исследовании – во время потуживания ощущается, как кишечник заполняет пространство между пальцами во влагалище и прямой кишке [8].

Формирование ректоцеле до сих пор имеет ряд противоречивых теорий, не имеющих надежной доказательной базы, что препятствует созданию надежного лечебно-оздоровительного алгоритма и ухудшает результаты лечения пациенток.

Как и пролапс других тазовых органов, ректоцеле – полиэтиологичная болезнь, поэтому иногда достаточно сложно выявить ведущую причину его возникновения. Вагинальные роды, ожирение и пожилой возраст считают основными факторами риска ректоцеле [9]. Контраверсионные результаты исследования А. Мейджеринк и соавт. (2013 г.) показали, что высокий индекс массы тела не доказал причастности к развитию ПТО и его заднего компартмента [10].

По данным литературы, наиболее частой причиной возникновения ректоцеле являются многократные роды, особенно осложненные травмами промежности. Разрывы промежности разной степени возникают в 4,2–39% родов. Акушерские травмы промежности способствуют последродовой недостаточности мышц тазового дна, в том числе анального сфинктера. Сухожильный центр промежности, наружный анальный сфинктер или леваторный комплекс тазового дна могут быть также повреждены и травматическими акушерскими операциями, и разрывами с рваными краями ран, и эпизиотомией [11, 12]. В результате у 26–30%

женщин, перенесших перинеорофию после травматичных родов, выявляется ректоцеле 2–3-й степени [13].

Некоторые ученые отмечают роль денервации тазового дна при зиянии половой щели. Ведущей причиной денервации являются длительные схватки во время родов, которые могут привести к растяжению или сдавлению периферических нервов промежности. Обычно такая денервация временна, и регуляция мышц тазового дна у большинства женщин восстанавливается в течение 2 мес после родов. Однако нарушения иннервации в патогенезе ректоцеле были подтверждены длительными электрофизиологическими исследованиями [12, 14]. Снижение силы сопротивления со стороны передней стенки влагалища при этом может также быть причиной пролапса [15, 16].

Среди других причин ректоцеле специалисты указывают на врожденную слабость анатомического комплекса, поддерживающего прямую кишку, половой инфантилизм, хроническую констипацию, тяжелый физический труд (повышение внутрибрюшного давления), хронические заболевания женских половых органов [13]. Многие из этих факторов риска могут быть взаимосвязаны и оказывать аддитивное воздействие.

Тяжелый физический труд может перенапрягать или надирать мышцы, соединительную ткань и нервы тазового дна и ректовагинальной перегородки [11, 12]. По этим причинам сторонники трансвагинальной кольпорафии рекомендуют обращать внимание не только на целостность ректовагинальной перегородки, но и на ее фиксацию к промежности и фасции *m. levator ani* [17].

В патогенезе ректоцеле участвуют изменения соединительнотканых структур тазового дна. По мере ослабления мышечного каркаса соединительная ткань париетальной фасции таза подвергается большему растяжению и может ослабевать при хроническом напряжении. Возрастная дегенерация этой соединительной ткани в сочетании с хроническим повышением внутрибрюшного давления, ожирением и другими причинами усугубляют дефект. Снижается выработка волокон коллагена и эластина, протеогликанов, нарушается пространственная структура белково-углеводных комплексов соединительнотканного матрикса [18]. В результате этого мышечно-связочный аппарат тазового дна, и в частности ректовагинальная фасция, не обеспечивают нормальную топографию органов малого таза.

А. Ричардсон (2005 г.) описал скрытые дефекты ректовагинальной перегородки [17]. По его мнению, наиболее распространенным местом дефекта является поперечный разрыв фасции чуть выше промежности. Также отмечались низкие вертикальные разрывы по средней линии или открытые ректовагинальные перегородки от подвздошно-копчиковой фасции. За исключением вертикальной средней линии, эти «разрывы» перегородки происходят, по существу, в точках фиксации задней стенки влагалища к стенке таза, латерально от комплекса мышц-леваторов и дистально по отношению к промежности [17]. Эта потеря фиксации ухудшает способность задней стенки влагалища сопротивляться внутрибрюшному давлению.

Дж. Луо и соавт. (2012 г.) охарактеризовали структурные деформации задней стенки влагалища у женщин с ректоцеле с помощью трехмерной магнитно-резонансной томографии [19]. Используя пробу Вальсальвы, авторы продемонстрировали последовательное смещение книзу верхних двух третей влагалища, а также инвагинацию стенки влагалища, похожую на человека, стоящего на коленях. Другие данные, такие как опущение промежности, расширение влагалища или передний пролапс, оказались менее значимы [19]. По-

скольку предшествующая визуализация ректоцеле была почти полностью сосредоточена на передней стенке прямой кишки, более точная характеристика движений самого влагалища может помочь оценить и объяснить некоторые несоответствия в трактовке факторов риска, расхождения в вопросах их трактовки у пациенток с ректоцеле.

Проанализировав представленные данные, можно заметить, что результаты исследований последних лет заметно расширили представления об этиологии и патогенезе ПТО в его заднем компартменте. Однако вопросы генитального пролапса у пациенток репродуктивного возраста, его прогнозирования, роли отдельных факторов риска и их сочетания, механизмов развития НТД в целом и ректоцеле в частности все еще далеки от окончательного решения. К сожалению, ни одна из изложенных теорий полностью не объясняет все причины формирования ПТО в его заднем компартменте. Значит, исследования должны носить в первую очередь клинико-патогенетический характер.

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

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

Вклад авторов. Разработка дизайна исследования – В.Е. Радзинский; редактирование и переработка рукописи – В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева; анализ и обобщение данных литературы – М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.В. Крестинин; сбор данных литературы – М.В. Крестинин; написание текста и оформление рукописи – М.В. Крестинин, М.С. Лологаева; обзор данных литературы – М.С. Лологаева.

Authors' contribution. Study design – V.E. Radzinsky; editing of the manuscript – V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, L.M. Mikhalev; analysis and integrating of literature data – M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, M.V. Krestinin; collection of literature data – M.V. Krestinin; writing of the text and design of the manuscript – M.V. Krestinin, M.S. Lologaeva; literature review – M.S. Lologaeva.

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

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

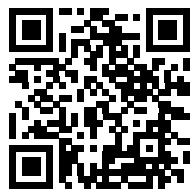
Литература/References

1. Zuchelo LTS, Bezerra IMP, Da Silva ATM, et al. Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2018;10:409-24. DOI:10.2147/IJWH.S164266
2. Gong R, Xia Z. Collagen changes in pelvic support tissues in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:185-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.01.012
3. Dietz HP, Clarke B. Prevalence of rectocele in young nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(5):391-4. DOI:10.1111/j.1479-828X.2005.00454.x
4. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;3(17):98-107 [Toktar LR. Female pelvic prolapse: from a pathogenesis to efficiency of prophylaxis and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;3(17):98-107 (in Russian)].
5. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией. Пер. с англ. Под ред. д-ра мед. наук Д.Д. Шкарупы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017

- [Petros P. The female pelvic floor: function, dysfunction and management according to the integral theory. Translation from English language. Ed. by D. Sci. (Med.) DD Shkarupa. 2nd edition. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
6. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2020 [Perineologia. Esteticheskaia ginekologiya. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2020 (in Russian)].
 7. Vogler SA. Rectal Prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(11):1132-5. DOI:10.1097/DCR.0000000000000955
 8. Milani R, Manodoro S, Cola A, et al. Transvaginal native-tissue repair of enterocele. *Int Urogynecol J*. 2018;29(11):1705-7. DOI:10.1007/s00192-018-3686-3
 9. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1160-6. DOI:10.1067/mob.2002.123819
 10. Meijerink AM, van Rijssel RH, van der Linden PJ. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(1):21-7. DOI:10.1159/000341709
 11. Blomquist JL, Carroll M, Muñoz A, Handa VL. Pelvic floor muscle strength and the incidence of pelvic floor disorders after vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(1):62.e1-62.e8. DOI:10.1016/j.ajog.2019.08.003
 12. Sferra R, Pompili S, D'Alfonso A, et al. Neurovascular alterations of muscularis propria in the human anterior vaginal wall in pelvic organ prolapse. *J Anat*. 2019;235(2):281-8. DOI:10.1111/joa.13014
 13. Mowat A, Maher D, Baessler K, et al. Surgery for women with posterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012975. DOI:10.1002/14651858.CD012975
 14. Schwarzman P, Paz Levy D, Walfisch A, et al. Pelvic floor disorders following different delivery modes-a population-based cohort analysis. *Int Urogynecol J*. 2020;31(3):505-11. DOI:10.1007/s00192-019-04151-0
 15. Cundiff GW, Fenner D. Evaluation and treatment of women with rectocele: focus on associated defecatory and sexual dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1403-21. DOI:10.1097/01.AOG.0000147598.50638.15
 16. Mao M, Li Y, Zhang Y, et al. Tissue Composition and Biomechanical Property Changes in the Vaginal Wall of Ovariectomized Young Rats. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8921284. DOI:10.1155/2019/8921284
 17. Richardson AC. The anatomic defects in rectocele and enterocele. *J Pelvic Surg*. 2005;1(4):214-21.
 18. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
 19. Luo J, Larson KA, Fenner DE, et al. Posterior vaginal prolapse shape and position changes at maximal Valsalva seen in 3-D MRI-based models. *Int Urogynecol J*. 2012;23(9):1301-6. DOI:10.1007/s00192-012-1760-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU