

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

CONSILIUM
MEDICUM

№1 | TOM. 24 | 2022
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

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

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

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

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

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

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: 19 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Екатерина Марьяновская
+7 (495) 098-03-59 (доб. 338)
e.marianovskaya@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Елена Наумова

Литературный
редактор-корректор:
Полина Правдикова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:
ООО «Буки Веди»
117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56



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 №ФЦ77-63961. Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 19 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

gynecology.orscience.ru

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

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

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

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Ecaterina Marianovskaya
+7 (495) 098-03-59 (ext. 338)
e.marianovskaya@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:
Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:
Polina Pravdikova

Design and layout: Sergey Sirotin

Printing House:
Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили, Н.В. Аганезова 4

Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения

Т.А. Сидорова, С.А. Мартынов 11

Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе

И.В. Сахавудинова, А.У. Хамадьянова, Л.Р. Гимазетдинова, Э.Р. Баширова, Б.С. Фаткуллин, Р.Р. Хамидуллина 18

Недостаточный рост плода: задержка роста или малый для данного гестационного срока? Что известно о диагностике, профилактике и лечении

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе, В.В. Шамугия, О.М. Кравцова 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева, С.В. Киндышева, В.Е. Франкевич, А.Е. Донников, Н.В. Долгушина 30

Восстановление репродуктивной функции у женщин после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии

А.И. Федорова, Е.И. Новиков, Е.А. Гринь, А.И. Коптелова, А.Е. Мягков 35

Сохранение репродуктивного материала при помощи метода in vitro maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями

И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, Ю.А. Сорокин, А.А. Малахова, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов, Н.Ю. Германович, Е.В. Ковальская, О.В. Кайкова, В.М. Гомзикова, М.А. Твердикова 41

Целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Т.Ю. Пестрикова, А.Ф. Исмаилова 47

Клинико-анамнестические предикторы развития стрессового недержания мочи у женщин

А.А. Михельсон, Е.В. Луговых, М.В. Лазукина, А.Н. Вараксин, К.Д. Лукьянова, Е.М. Миняйло 51

Акушерская травма промежности: современный взгляд на проблему. Проспективное исследование

Л.В. Токтар, М.Р. Оразов, К.И. Ли, В.Е. Пак, И.А. Самсонова, М.В. Крестинин 57

Новые подходы в изучении факторов риска и лечении имплант-ассоциированных осложнений при пролапсе тазовых органов

П.А. Берг, И.И. Мусин, А.Г. Яшук, Р.А. Нафтулович, Г.Ю. Батталова 65

CONTENTS

REVIEWS

Receptivity at different endometrial thickness in women of reproductive age (literature review)

Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili, Natalia V. Aganezova 4

Risk factors and mechanisms of uterine scar defects formation after caesarean section

Tatyana A. Sidorova, Sergey A. Martynov 11

Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis

Indira V. Sahautdinova, Aida U. Hamadyanova, Liliana R. Gimazetdinova, Elvina R. Bashirova, Batyrhan S. Fatkullin, Radmila R. Hamidullina 18

Insufficient fetal growth: fetal growth restriction or small for gestational age fetus? The difference between these conditions, what is known about diagnosis, prevention and treatment

Yulia E. Dobrokhotova, Pavel A. Kuznetsov, Lela S. Dzhokhadze, Valerian V. Shamugia, Olga M. Kravtsova 24

ORIGINAL ARTICLES

Association between vitamin D, VDR polymorphism and IVF outcomes

Anastasiia G. Syrkasheva, Svetlana V. Kindysheva, Vladimir E. Frankevich, Andrey E. Donnikov, Nataliia V. Dolgushina 30

Restoration of reproductive function in women with a history of miscarriage of the first trimester of bacterial etiology

Anna I. Fedorova, Evgenii I. Novikov, Ekaterina A. Grin, Anna I. Koptelova, Andrei E. Myagkov 35

Preservation of reproductive material using the in vitro maturation method in patients with oncological diseases

Irina A. Lapina, Yuliia E. Dobrokhotova, Iurii A. Sorokin, Anastasiia A. Malakhova, Tatiana G. Chirvon, Vladislav V. Taranov, Natalia Iu. Germanovich, Evgeniia V. Koval'skaia, Olesia V. Kaikova, Valeriia M. Gomzikova, Maria A. Tverdikova 41

Expediency of immunocytochemical study as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia

Tatyana Yu. Pestrikova, Ainur F. Ismaylova 47

Clinical and anamnestic predictors of stress urinary incontinence in women

Anna A. Mikhelson, Evgenia V. Lugovykh, Maria V. Lazukina, Anatoly N. Varaksin, Ksenia D. Lukianova, Elizaveta M. Minyailo 51

Obstetric perineal trauma: a modern view of the problem. A prospective study

Liliya R. Toktar, Mekan R. Orazov, Kseniya I. Li, Veranika E. Pak, Irina A. Samsonova, Mikhail V. Krestinin 57

New approaches in the study of risk factors and treatment of implant-associated complications in pelvic organ prolapse

Polina A. Berg, Ilnur I. Musin, Alfya G. Yashchuk, Raisa A. Naftulovich, Guzel Yu. Battalova 65

Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили, Н.В. Аганезова[✉]

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

Аннотация

Преодоление бесплодия и снижение невынашивания беременности являются важными задачами в акушерстве и гинекологии. В Российской Федерации частота бесплодных пар достигает 24%; не снижается процент невынашивания беременности, составляя до 20% от всех желанных беременностей. Эндометриальный фактор занимает существенное место в причинах гравидарных потерь. Неадекватная фазовая трансформация эндометрия – предиктор неудач имплантации плодного яйца. Неотъемлемой частью эндометриальных циклических преобразований является полноценная пролиферация слизистой оболочки тела матки. Однако существует когорта женщин, у которых ввиду недостаточности пролиферативных процессов в эндометрии наблюдается синдром «тонкого» эндометрия. Патогенез формирования гипопластического эндометрия при нормальных характеристиках гормональных факторов до сих пор мало изучен. Особое внимание уделяется определению функции протеомных маркеров (лейкемия-ингибирующий фактор, семейство факторов транскрипции – Forkhead box и др.) в генезе гипопластического эндометрия. В данном обзоре представлен анализ современных российских и зарубежных источников по рецептивности эндометрия, в том числе при синдроме «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, Forkhead box protein, лейкемия-ингибирующий фактор, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., Аганезова Н.В. Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). Гинекология. 2022;24(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201120

REVIEW

Receptivity at different endometrial thickness in women of reproductive age (literature review)

Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili, Natalia V. Aganezova[✉]

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

Abstract

Overcoming infertility and reducing miscarriage are important challenges in obstetrics and gynecology. In the Russian Federation, the frequency of infertile couples reaches 24%; the percentage of miscarriage does not decrease, accounting for up to 20% of all desired pregnancies. The endometrial factor plays an important role in the causes of gravidar losses. Inadequate phase transformation of the endometrium is a predictor of fetal egg implantation failures. An integral part of endometrial cyclic transformations is the full proliferation of the mucous membrane of the uterine body. However, there is a cohort of women who, due to the insufficiency of proliferative processes in the endometrium, have a syndrome of “thin” endometrium. The pathogenesis of the formation of a hypoplastic endometrium in women with normal characteristics of hormonal factors is still poorly understood. Particular attention is paid to determining the function of proteomic markers (leukemia inhibiting factor, Forkhead box-protein family, etc.) in the genesis of the hypoplastic endometrium. This review presents an analysis of modern Russian and foreign sources on the receptivity of the endometrium, including the syndrome of “thin” endometrium in women of reproductive age.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, Forkhead box-protein, leukemia inhibitory factor, infertility, miscarriage

For citation: Aganezov SS, Gogichashvili KE, Aganezova NV. Receptivity at different endometrial thickness in women of reproductive age (literature review). Gynecology. 2022;24(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201120

Введение

Нарушения репродуктивной функции у женщин, такие как бесплодие и невынашивание беременности, остаются значимыми проблемами в медицине в целом. В Российской

Федерации до 24% пар бесплодны. Из них 1/3 сталкиваются с проблемами бесплодия «неясного генеза». До 20% всех желанных беременностей прерывается в ранние сроки развития плодного яйца [1–3]. За последние годы частота идио-

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; SPIN-код: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

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; SPIN-код: 8683-2954

[✉] Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

Ksenia E. Gogichashvili – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118; SPIN code: 8683-2954

патических потерь беременности имеет тенденцию к увеличению. Своевременное выявление и коррекция нарушений женской репродуктивной функции являются стратегически важной задачей современной медицины в целом. Этиопатогенез гравидарных неудач многокомпонентен. Описано множество причин, способствующих и/или приводящих к досрочному прерыванию беременности, – анатомические, инфекционные, эндокринные, генетические [4, 5]. Наименее изученным фактором гравидарных потерь является эндометриальная дисфункция [5–7].

Циклические изменения в эндометрии и понятие рецептивности эндометрия

В течение менструального цикла в норме эндометрий претерпевает циклическую трансформацию, которая проявляется изменением его толщины и структуры. Данные изменения необходимы для подготовки эндометрия к возможной имплантации бластоцисты. Принято считать, что наиболее благоприятные условия для имплантации плодного яйца в слизистую оболочку тела матки происходят в период времени, который называется «окно имплантации» [8, 9]. При длительности менструального цикла 28 дней данный интервал времени соответствует 20–22–24-му дню цикла, или 6–8–10-му дню после овуляции [2, 10]. В многочисленных исследованиях доказано, что адекватные «окну имплантации» структурно-функциональные характеристики эндометрия – это необходимые условия для успешного наступления беременности [2, 4, 8].

Толщина эндометрия является одним из признаков выраженности пролиферативных процессов, произошедших в слизистой оболочке тела матки. Оценить толщину эндометрия и соответствие данного параметра дню менструального цикла можно с помощью трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза. При выполнении данного исследования измеряется параметр – М-эхо (изображение двух слоев эндометрия), величина которого в разные дни менструального цикла различна [6, 11]. Значение М-эхо отражает интенсивность эстрогензависимых пролиферативных изменений в эндометрии.

После оплодотворения яйцеклетки и транспорта плодного яйца по маточной трубе до полости матки важным компонентом в успешном наступлении беременности является комплекс структурно-функциональных характеристик слизистой тела матки, которые объединяются в понятие «рецептивность эндометрия» [5, 12, 13]. В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, которые характеризуют рецептивность эндометрия и имеют конкретные временные и пространственные положения. Существует несколько уровней рецептивности эндометрия, подробно описанных в литературе, – гистологический, протеомный и генетический [4, 12, 14].

На гистологическом уровне рецептивности открытому «окну имплантации» соответствует эндометрий средней фазы секреции [14]. В это время в слизистой матки появляются специфические маркеры рецептивности – пиноподии. Это микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, выступающие в полость матки. Предполагается, что на поверхности пиноподий находятся ключевые рецепторы, которые отвечают за возможную имплантацию плодного яйца [4, 13, 15].

При физиологическом функционировании женской репродуктивной системы слизистая оболочка матки претерпевает фазовую трансформацию в течение всего менструального цикла. Гистологические характеристики циклических изменений эндометрия отражают так называемый гисто-

логический уровень его рецептивности. В норме в фазу пролиферации происходит увеличение сосудов и желез в функциональном слое слизистой тела матки. Железы в этот период принимают форму трубочек, а их клетки не обладают секреторной активностью. В эндометриальных железах в это время повышается экспрессия рецепторов прогестерона (progesterone receptor – PR) и рецепторов эстрогена (estrogen receptor – ER) под действием нарастающего влияния эстрадиола. В секреторную фазу «эндометриального» цикла происходит уменьшение отека эндометрия, железы становятся извитыми, и их клетки отличаются активной секрецией. Количество рецепторов половых стероидов также изменяется под влиянием прогестерона, секретируемого желтым телом яичника: происходит снижение экспрессии PR и ER в железах, в то время как в стромальных клетках экспрессия PR остается высокой [2, 7, 10, 16].

Одной из причин репродуктивных неудач может быть изменение гормонально-рецепторного взаимодействия в эндометрии. Так, например, повышенная экспрессия ER с одновременной высокой экспрессией PR в среднюю секреторную фазу не соответствует нормальным характеристикам рецепторности эндометрия, необходимым для успешной имплантации плодного яйца. Также существенно сниженная экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) в фолликулярную фазу менструального цикла является «неправильным» гормонально-рецепторным взаимодействием [4, 10]. Экспрессия рецепторов половых стероидов относится к протеомному уровню рецептивности эндометрия.

К протеомному уровню эндометриальной рецептивности относятся и различные цитокины, интерлейкины (в том числе лейкоингибирующий фактор – ЛИФ и семейство факторов транскрипции – Forkhead box – FOX-белков), факторы роста, молекулы адгезии, которые важны для процессов имплантации [12, 14, 17].

Генетический уровень рецептивности эндометрия отражает экспрессию матричных РНК (мРНК), которые, в свою очередь, участвуют в процессах транскрипции протеомных маркеров и в усилении/снижении экспрессии различных генов в период «окна имплантации». В это время в эндометрии усиливается экспрессия 395 генов, которые отвечают за различные белки (например, аполипопротеин Е; фосфолипаза A2, PLA2 и др.), и снижается экспрессия 186 генов (значимых для образования различных протеаз, внеклеточных матриксных белков и т.д.) [4, 18, 19].

В изученной литературе не описано универсальных методов диагностики, которые в полной мере отражали бы наличие в эндометрии условий для успешной имплантации плодного яйца. Однако в современной медицине существуют способы, которые позволяют оценить отдельные характеристики рецептивности/рецепторности слизистой оболочки матки. Одной из таких методик является иммуногистохимический способ, с помощью которого можно оценить количество ER и PR, их соотношение в клетках эндометрия, другие протеомные маркеры (например, ЛИФ и семейство FOX-белков), а также определить иммунологические характеристики эндометрия (маркеры пролиферации и иммунного статуса слизистой матки – cluster designation – CD-клетки) [10, 14]. Для проведения иммуногистохимического исследования необходимо получить образец эндометрия с помощью пайпель-биопсии эндометрия. Нужно отметить, что такой способ получения материала из полости матки для морфологического исследования практически не повреждает эндометрий в отличие от диагностического выскабливания полости матки с использованием хирургического инструментария.

Слизистая оболочка матки пациенток, страдающих бесплодием, отличается задержкой развития и/или недостаточной трансформацией функционального слоя эндометрия [20]. Однако результаты только гистологического анализа не всегда могут быть критерием для корректной оценки рецептивности эндометрия. Несоответствие гистологической картины фазовой трансформации эндометрия дню «эндометриального» цикла обнаруживается в ряде случаев и у здоровых фертильных женщин с регулярными менструациями [4].

В эндометрии «окну имплантации» соответствует средняя стадия фазы секреции эндометриальных изменений. Слизистая оболочка матки может обладать нормальными рецептивными свойствами только в том случае, если большинство молекулярных маркеров рецептивности выявляется в среднесекреторную фазу цикла. Любой дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфофункциональных свойств эндометрия и его рецептивности [10, 21].

Эффекты половых стероидных гормонов (в частности, эстрогенов и прогестерона) реализуются через их рецепторы. В отсутствие молекулы гормона рецепторы находятся в цитозоле в неактивном состоянии, т.е. эти рецепторы «не видны» для гормональной молекулы [13]. В момент связывания гормона со своим рецептором запускается каскад событий с миграцией рецептора из цитозоля в ядро и последующим связыванием димера рецептора со специфическими последовательностями ДНК («элемент ответа гормона»). Ответный элемент для каждого гормона кодируется определенной последовательностью ДНК и способен связываться исключительно со «своим» гормоном. Далее комплекс ДНК+рецептор активирует белки, что в конечном итоге приводит к изменению функции клетки [13, 19].

Описаны два вида ER – α и β (ER α и ER β). Они относятся к суперсемейству нуклеарных рецепторов гормонов и имеют несколько общих структурных областей [12, 13, 22]. Основными функциональными доменами этих областей являются A/B, C, D, E/F. Область домена A/B играет важную роль в транскрипции генов. Область C соответствует ДНК-связывающему домену, который способствует димеризации ER и связыванию со специфическими последовательностями в хроматине, известными как эстрогенный ответный элемент (estrogen response element – ERE). К ERE-регулируемым генам относятся гены, отвечающие за синтез пролактина, прогестерона и утероглобина. Домен D – это шарнирная область, которая необходима для связывания доменов C и E/F. Область E/F известна под названием «лигандсвязывающий домен», содержит участки связывания для корепрессоров и коактиваторов. Этот домен отвечает за передачу сигнала к другим компонентам транскрипционного комплекса, что вызывает повышение или понижение уровня экспрессии рецепторов [9, 18, 23].

Основной механизм действия ER однообразен для всех стероидных гормонов. Стероидные гормоны проникают через клеточную мембрану и связываются со специфическими белками ядерного рецептора. Далее активированный комплекс гормон–рецептор реагирует с ядерным хроматином, запуская процесс транскрипции РНК и синтез специфических белков [22, 23].

Для того чтобы молекула гормона была способна связаться со своим рецептором и реализовать свои эффекты, существует несколько механизмов. Первый механизм – прямой («классический»). Данный механизм в литературе упоминается чаще остальных. При реализации этого механизма происходит простая активация рецептора гормоном, кото-

рый вместе с белками-корегуляторами изменяет экспрессию отдельных генов. Второй механизм «работает» за счет связывания с другими факторами транскрипции, третий механизм – негеномный и, наконец, четвертый механизм, который особняком стоит среди всех других механизмов, – лиганднезависимая активация ER [24].

Именно через «классический» механизм работают пионер-факторы FOX-белки [24, 25]. Семейство FOX-белков относится к факторам транскрипции, которые играют важную роль в регулировании экспрессии генов, участвующих в росте клеток, их пролиферации, дифференцировке, а также продолжительности их жизни.

Синдром «тонкого» эндометрия

Толщина эндометрия отражает интенсивность процессов в пролиферативную фазу «эндометриального» цикла. К 11–13-му дню менструального цикла (при его длительности 28 дней) толщина нормального эндометрия должна быть не менее 7 мм. Стоит уточнить, что в различных литературных источниках представлены разные варианты нормальной толщины слизистой матки. Одни авторы указывают значение нормальной толщины слизистой оболочки матки к концу пролиферативной фазы менструального цикла как 8 мм и более, а другие – 7 мм и более. По данным литературы, более обобщенным будет считаться нормальное значение М-эхо 7 мм и более [6, 20, 26, 27].

Существует когорта женщин с репродуктивными дисфункциями, у которых при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляется гипопластический эндометрий (как диагноз такое состояние в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра не включено). «Тонким» считается эндометрий, толщина которого менее 7 мм при сонографическом сканировании на 11–13-й день менструального цикла. Это состояние можно отнести к категории дефекта эндометриального интерфейса, которое является актуальной проблемой современной медицины в целом и является доказанным феноменом в генезе репродуктивных неудач [6, 11, 20, 28]. В литературе описаны лишь единичные случаи наступления беременности и живорождения при максимальной толщине слизистой тела матки 4 мм при ультразвуковом исследовании [29].

Стоит отметить, что в достижении успешной беременности важное значение имеют оба фактора: и качество эмбриона, и состояние эндометрия. При синдроме «тонкого» эндометрия даже перенос кариотипически нормального эмбриона хорошего качества, по данным преимплантационного генетического тестирования (в циклах вспомогательных репродуктивных технологий), в ряде случаев не приводит к наступлению беременности. Патогенез данных репродуктивных неудач связан с нарушениями процессов взаимодействия плодного яйца со слизистой оболочкой матки [3, 26].

Впервые понятие «тонкий» эндометрий применил Y. Gonen (1989 г.): автор описал как тонкий «эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной/начале секреторной фазы менструального цикла». Y. Gonen рекомендовал использовать толщину эндометрия как прогностический критерий для наступления беременности в естественном цикле. Однако до сих пор нет единого мнения, какая толщина слизистой оболочки матки является достаточной для успешной имплантации [20, 30].

Патогенетические взаимосвязи «тонкого» эндометрия и infertility так же, как и методы диагностики и преодоления данной репродуктивной проблемы, вызывают множество дискуссий и требуют серьезных качественных

клинико-морфологических исследований с сильной доказательной базой [7].

В доступной литературе патогенез формирования «тонкого» эндометрия полностью не описан. Причины, приводящие к образованию гипопластического эндометрия, можно разделить на несколько групп: воспалительные (в частности, хронический эндометрит), ятрогенные, аномалии развития полового аппарата, гормональные (дефицит эстрогенов), а также редкий вариант – идиопатическая гипоплазия [6, 31].

Наиболее изученной причиной формирования «тонкого» эндометрия являются ятрогенные факторы. При выполнении хирургического аборта или диагностического/лечебного выскабливания полости матки возможно повреждение кюветкой базального слоя эндометрия, что является предпосылкой последующей атрофии эндометрия. Доказана обратная корреляционная связь между количеством хирургических абортов в анамнезе и толщиной эндометрия. Послеабортные осложнения встречаются у каждой 3-й пациентки, а их частота увеличивается с каждым повторным выскабливанием слизистой оболочки матки [6, 31]. Описано, что в ряде случаев через 2 мес после хирургического воздействия на слизистую тела матки снижена экспрессия ER и PR (результаты гистохимического исследования биоптатов эндометрия) при нормальном значении уровня половых стероидов в крови.

Одно из возможных осложнений после травматизации базального слоя эндометрия – возникновение синехий в полости матки вплоть до развития синдрома Ашермана. Это патологическое состояние, которое характеризуется образованием спаек и неравномерностью толщины эндометрия с его склерозом и фиброзом. При наличии синехий нормальный эндометрий подвергается атрофической трансформации и становится непригодным для имплантации плодного яйца [6, 31, 32]. Для преодоления репродуктивной дисфункции при наличии синдрома Ашермана используют процедуру гистероскопического лизиса внутриматочных спаек. При сохраненном базальном слое эндометрия данная процедура эффективна у 75% женщин. Чаще всего в результате хирургического воздействия на слизистую тела матки базальный слой поврежден, что приводит к возникновению рецидива синдрома Ашермана. Проведены единичные исследования, где после выскабливания полости матки назначался экзогенный эстрадиол, в результате чего формировался эндометрий нормальной толщины. Результаты таких исследований требуют дальнейшего подтверждения [6, 33].

Воспалительные процессы в слизистой оболочке матки являются важной причиной формирования гипопластического эндометрия. Острая или хроническая инфекция способна повреждать базальный слой эндометрия. Восстановление эндометрия после инфекционного поражения происходит на фоне фиброза, что может в тяжелых случаях приводить к выраженным изменениям эндометрия вплоть до облитерации полости матки. Регенерация эндометрия даже после комплексного лечения затруднительна в связи с тем, что фиброз в базальном слое эндометрия приводит к нарушению эндометриальной рецептивности [6, 18, 31].

Частота хронического эндометрита, по данным литературы, различна и варьирует от 3 до 73%, что в первую очередь связано с трудностями морфологической верификации данного диагноза [3]. Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые приводят к нарушениям нормальной циклической трансформации слизистой матки и ее рецептивности. Среди пациенток с хроническим эндометритом почти 97% составляют женщины репродуктив-

ного возраста, что подчеркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [3, 31, 32].

М.И. Базина (2016 г.) описала в своем исследовании, что в патогенезе реализации функциональных и морфологических дефектов слизистой оболочки матки с нарушением ее рецептивности лежит прогрессирующее локальное воспаление, триггером которого служит нарастание лимфоплазмодитарной инфильтрации эндометрия. Эти процессы способствуют снижению экспрессии ER в железах в фолликулярную фазу менструального цикла и ранней гиперэкспрессии PR, а также прогрессированию фиброза стромы базального слоя эндометрия [6, 34].

В изученной литературе описаны клинические случаи пациенток с «тонким» эндометрием, у которых данная патология наблюдалась при наличии пороков развития мочеполовой системы [20]. Чаще всего атрофия эндометрия наблюдалась у пациенток с гипоплазией матки или при формировании двурогой/однорогой матки. Однако информация о возникновении гипопластического эндометрия при аномалиях развития органов репродуктивной системы описана в незначительном количестве источников.

Существенной проблемой репродуктологии является так называемая «идиопатическая гипоплазия» эндометрия. При такой ситуации уровень эстрогенов в крови находится в пределах нормальных значений, признаков воспаления слизистой оболочки матки не обнаруживается, однако нормального роста эндометрия не наблюдается. В этом случае считается, что причиной гипопластического эндометрия является дисбаланс протеомных маркеров [6, 35].

Наиболее изученным протеомным маркером рецептивности эндометрия является ЛИФ. Он относится к семейству цитокинов, и его экспрессия значимо повышается в фолликулярную фазу «эндометриального» цикла, достигая максимума в среднюю фазу секреции. При обследовании женщин с гравидарными неудачами в анамнезе выявлено снижение мембранного рецептора ЛИФ в период «окна имплантации», чего не обнаружено у здоровых женщин [4, 14, 17].

В 1992 г. С. Stewart провел эксперимент на самках мышей с помощью методик генной инженерии [36]. По результатам эксперимента, обнаружены прямые доказательства того, что экспрессия ЛИФ необходима для полноценной имплантации бластоцисты. У мышей инактивировали ген, отвечающий за экспрессию ЛИФ, и их эндометрий становился непригоден для имплантации. При переносе бластоцисты к самкам с нормальным геном имплантация происходила успешно, что свидетельствует о значении ЛИФ в слизистой оболочке матки для процесса имплантации. Нужно отметить, что при введении рекомбинантного ЛИФ мышам с дефицитом гена данного протеомного маркера процесс имплантации восстанавливался.

В ряде исследований не выявлено четкой ассоциации экспрессии эндометриального ЛИФ и гистологическими характеристиками полноценности секреторной трансформации эндометрия. В то же время показана значимая связь между рецепторным ответом эндометрия и активностью экспрессии ЛИФ. При полноценных гормонально-рецепторных взаимодействиях в слизистой оболочке матки чаще определяется выраженная эндометриальная экспрессия ЛИФ. Выраженная экспрессия данного протеомного маркера с большей частотой встречалась у здоровых фертильных женщин, чем у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе [37].

Наименее изученным является семейство FOX-белков. Известны 2 белка, отвечающие за пролиферацию клеток

эндометрия, – это FOXA1 и специфический только для эндометрия FOXA2 [25, 38, 39]. Эта группа протеомных маркеров обладает новаторской транскрипционной активностью, поскольку они способны связывать конденсированный хроматин (нуклеопротеид, являющийся составной частью ДНК) во время процессов дифференцировки клеток.

В норме протеомный маркер FOXA1 связывается с определенным участком ДНК, запускает процесс деконденсации хроматина и обеспечивает связь ER со специальными эстрогеновыми ответными элементами (ERE) [24, 40]. Эти процессы необходимы для последующего формирования комплекса гормон–рецептор. В дальнейшем происходит синтез специфических белков, которые реализуют эффекты эстрадиола в эндометрии и, как следствие, обеспечивают нормальную пролиферацию эндометрия [41].

Протеомный маркер FOXA1 является обязательным звеном в процессах пролиферации эндометрия, так как облегчает взаимодействие ER с необходимыми дискретными областями в геноме. В гормоночувствительных тканях почти все взаимодействия ER и хроматина зависят от экспрессии FOXA1 [38, 40, 41].

Белок FOXA2 в литературе также рассматривается как регулятор экспрессии генов, значимых для структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки [39, 42]. Выявлены FOXA2-регулируемые гены, экспрессия которых влияет на рецептивность эндометрия, имплантацию оплодотворенной яйцеклетки и децидуализацию стромальных клеток. Данные FOXA2-регулируемые гены являются важными факторами для успешного наступления беременности. Учитывая функции FOX-белков, можно предположить, что дефекты качества и/или количества этих протеомных маркеров способны приводить к гравидарным неудачам. В доступной литературе отсутствуют четкие представления о роли FOX-белков в патогенезе гипопластического эндометрия.

Существует теория, что при небольшом количестве FOX-белков эффекты эстрогенов в отношении пролиферации эндометрия будут реализованы недостаточно даже при нормальном уровне данных половых гормонов в крови. Это один из вариантов формирования «тонкого» эндометрия [40].

В литературе также описана теория возникновения такого феномена, как неполноценная функция FOX-белков. В таком случае количество протеомных молекул не изменено, но свою функцию они выполняют недостаточно [28, 40]. В подобных обстоятельствах отсутствует нормальная деконденсация хроматина, и рецептор остается в неактивном состоянии, а значит, молекула эстрогена не может связаться с таким рецептором. Возможным итогом описанных нарушений является формирование «тонкого» эндометрия.

A. Kelleher и соавт. (2017 г.) проводили исследование образцов эндометрия у взрослых самок мышей для определения экспрессии и функции FOXA2 в эндометрии; в своей публикации авторы сопоставляли результаты с исследованиями M. Dorostghoal и соавт., которые, в свою очередь, изучали роль FOXA2 в пролиферативном и среднесекреторном эндометрии у здоровых женщин репродуктивного возраста (19–37 лет) [39]. Исследования биоптатов слизистой оболочки тела матки позволили выявить различные биологические процессы, которые регулируются генами FOXA2. В данном исследовании FOXA2 представлен как регулятор экспрессии генов, который в сочетании с другими факторами транскрипции может влиять на развитие и функционирование эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла [39, 42]. При анализе выявлено, что

гены, регулируемые маркером FOXA2, влияющие на рецептивность эндометрия, процессы имплантации оплодотворенной яйцеклетки, децидуализацию стромальных клеток, являются одними из ключевых факторов в успешном наступлении беременности.

Информация о FOXA1 чаще всего в литературе встречается в контексте патогенеза рака молочной железы. Этот маркер играет одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании эстрогензависимой опухоли. В литературе описано, что FOXA1 мог бы стать полезным биомаркером для прогнозирования лечения у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы. Однако роль этого маркера в отношении эффектов эстрогенов в эндометрии требует уточнения [38, 40, 41]. В целом белок FOXA1 выполняет свои функции на уровне взаимодействия комплекса гормон–рецептор с ДНК, то есть отвечает за транскрипционную активность эстрогенов [25, 40].

Несмотря на то что в литературе описано большое количество протеомных факторов и особенностей их действия, значение ряда из них для рецептивности эндометрия недостаточно понятно. Так, например, не описано участие FOXA1/A2 на уровне взаимодействия гормон–рецептор, а также нет данных по поводу влияния данного семейства протеомных маркеров на экспрессию ER и PR в функциональном слое эндометрия [38, 39, 43]. Отсутствуют четкие представления о взаимозависимом влиянии семейства FOX-белков и ЛИФ на эндометрий и его рецептивность. Учитывая, что адекватность этих механизмов необходима для полноценной трансформации слизистой матки в период «окна имплантации» и для дальнейшей успешной имплантации плодного яйца, данный вопрос является актуальным для современной медицины и науки. Можно предположить, что неполноценное взаимодействие комплекса факторов (протеомных и гормональных) является значимым для возникновения репродуктивных неудач, поэтому данный вопрос требует дополнительного изучения.

Заключение

«Тонкий», или гипопластический, эндометрий – это доказанный предиктор репродуктивных неудач. Этиология развития данного синдрома разнообразна. Целесообразно подчеркнуть, что анализ многочисленной литературы не показывает ясной патогенетической картины формирования «тонкого» эндометрия. Остается множество вопросов, в том числе в отношении протеомного уровня рецептивности эндометрия. Учитывая все изложенное, поиск причин возникновения гипопластического эндометрия, а также пути решения данной проблемы представляет большой научный и практический интерес для современной гинекологии и репродуктологии.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

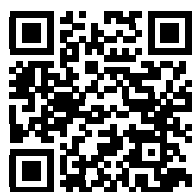
Литература/References

1. Тетруашвили Н.К., Долгушина Н.В., Кан Н.Е., и др. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. М., 2021 [Tetrushvili NK, Dolgushina NV, Kan Nye, et al. Vykidysh (samoproizvol'nyy abort). Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Мороцкая А.В. Морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Медицинский академический журнал*. 2017;17(3):53-61 [Morotskaya AV. Morphofunctional characteristics of endometrium in women with disorders in the reproductive system. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2017;17(3):53-61 (in Russian)]. DOI:10.17816/MAJ17353-61
3. Лещенко О.Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166-76 [Leshchenko OYa. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contraversions (review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):166-76 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-3-166-176
4. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):29-36 [Melkozherova OA, Bashmakova NV, Esareva AV. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;16(5):29-36 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201616529-36
5. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *East European Scientific Journal*. 2016;12:90-3 [Aganezov SS, Ponomarenko Kyu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in endometrium within women with disorders in reproductive system. *East European Scientific Journal*. 2016;12:90-3 (in Russian)].
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Tainy reproduktivnykh neudach: "tonkii" endometrii. *Reproduktivnaia meditsina*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
7. Fox C, Morin S, Jeong J-W, et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.02.018
8. Teh W-T, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(11):1419-30. DOI:10.1007/s10815-016-0773-6
9. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Sebastian-Leon P, et al. Window of implantation transcriptomic stratification reveals different endometrial sub-signatures associated with live birth and biochemical pregnancy. *Fertil Steril*. 2017;108(4):703-10.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.07.007
10. 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 KY, et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(2):63-7 (in Russian)].
11. Karavani G, Alexandroni H, Sheinin D, et al. Endometrial thickness following early miscarriage in IVF patients – is there a preferred management approach? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):93. DOI:10.1186/s12958-021-00780-7
12. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):135-42 [Aganezov SS, Aganezova NV, Morotskaya AV, Ponomarenko KY. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD663135-142
13. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63-74 [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2):63-74 (in Russian)].
14. Мороцкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» – 2017. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:128-9 [Morotskaya AV. Molekuliarnye faktory retseptivnosti endometrii. Natsional'nyi kongress "Diskussionnye voprosy sovremen-nogo akusherstva" – 2017. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66:128-9 (in Russian)].
15. Xi J, Cheng J, Jin CC, et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. *Biomed Res Int*. 2021;6658321. DOI:10.1155/2021/6658321
16. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты в клинико-морфологической диагностике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2018; с. 40 [Tolibova GK. Endometrial'naia disfunktsiia u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty v kliniko-morfologicheskoi diagnostike: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2018; p. 40 (in Russian)].
17. Шарфи Ю.Ж. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(4):88-93 [Sharfi YuZh. Cytokines and growth factors as markers of endometrium implantation capacity in iv. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(4):88-93 (in Russian)].
18. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;4:51-60 [Boiarskii KYu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Sovremennyy vzglad na problemu retseptivnosti i tonkogo endometrii v programmakh VRT (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2013;4:51-60 (in Russian)].
19. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, et al. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Human Reproduction Open*. 2021;2:hoab011. DOI:10.1093/hropen/hoab011
20. Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1) [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Tonkii endometrii kak prichina reproduktivnykh poter' i neudachnykh popytok EKO (obzor literatury). *Medico-sotsialnye problemy sem'i*. 2020;25(1) (in Russian)].
21. Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544-7. DOI:10.1080/09513590.2018.1554035
22. Бурлев В.А., Ильясова Н.А. Отклик ядерных рецепторов прогестерона и эстрогена для наступления беременности у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2018;2:88-96 [Burlev VA, Iliasova NA. Otklik iadernykh retseptorov progesterona i estrogena

- dlia nastupleniia beremennosti u bol'nykh endometriozom. *Problemy reproduktivnoi. 2018;2:88-96* (in Russian)].
23. Park S, Yoon S, Zhao Y, et al. Uterine development and fertility are dependent on gene dosage of the nuclear receptor coregulator REA. *Endocrinology. 2012;153(8):3982-94*. DOI:10.1210/en.2012-1044
24. Yang Ya, Yu J. Current perspectives on FOXA1 regulation of androgen receptor signaling and prostate cancer. *Genes Dis. 2015;2(2):144-51*. DOI:10.1016/j.gendis.2015.01.003
25. Nakshatri H, Badve S. FOXA1 (forkhead box A1). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2010*.
26. Mouhayar Y, Franasiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet. 2019;36(4):607-11*. DOI:10.1007/s10815-019-01407-y
27. Zhang J, Sun YF, Xu YM, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-Ant protocol. *Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:578783*. DOI:10.3389/fendo.2021.578783
28. Caserta MP, Bolan C, Clingan MJ. Through thick and thin: a pictorial review of the endometrium. *Abdom Radiol (NY). 2016;41(12):2312-29*. DOI:10.1007/s00261-016-0930-5
29. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod. 1998;13(6):1550-2*. DOI:10.1093/humrep/13.6.1550
30. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert Embryo Transf. 1990;7(3):146-52*. DOI:10.1007/BF01135678
31. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., и др. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия – есть ли причинно-следственная связь? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(3):61-9* [Orazov MR, Toktar LR, Mikhaleva LM, et al. Khronicheskii endometrit i disfunktsiia endometrii – est' li prichinno-sledstvennaya svyaz'? *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie. 2020;8(3):61-9* (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-13910
32. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология. 2018;2:65-73* [Marinkin IO, Trunchenko NV, Volchek AV, et al. Markery vospaleniia v normal'nom i tonkom endometrii pri khronicheskom endometrite. *Akusherstvo i ginekologiya. 2018;2:65-73* (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.2.65-73
33. Bu Zh, Hu L, Yang X, et al. Cumulative live birth rate in patients with thin endometrium: a real-world single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:469*. DOI:10.3389/fendo.2020.00469
34. Базина М.И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016; с. 2-11 [Bazina MI. Predgravidarnaia podgotovka zhenshchin pri reproduktivnykh neudachakh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2016; p. 2-11 (in Russian)].
35. Luo X, Li Y, Zheng H, et al. Thicker endometrium on hCG trigger day improves the live birth rate of fresh cleavage embryo transfer in GnRH-agonist regimen of normogonadotrophic women. *Ann Transl Med. 2021;9(10):856*. DOI:10.21037/atm-21-1922
36. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature. 1992;359(6390):76-9*. DOI:10.1038/359076a0
37. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Морозкая А.В., и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(2):85-94* [Aganezov SS, Ellinidi VN, Morotskaia AV, et al. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019;13(2):85-94* (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094
38. BenAyed-Guerfali D, Dabbèche-Bouricha E, Ayadi W, et al. Association of FOXA1 and EMT markers (Twist1 and E-cadherin) in breast cancer. *Mol Biol Rep. 2019;46(3):3247-55*. DOI:10.1007/s11033-019-04784-w
39. Kelleher AM, Peng W, Pru JK, et al. Forkhead box a2 (FOXA2) is essential for uterine function and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(6):E1018-26*. DOI:10.1073/pnas.1618433114
40. Fu X, Pereira R, De Angelis C, et al. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(52):26823-34*. DOI:10.1073/pnas.1911584116
41. Badve S, Turbin D. FOXA1 expression in breast cancer--correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4415-21*. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0122
42. Cha J, Dey SK. Hunting for Fox(A2): Dual roles in female fertility. *Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(6):1226-8*. DOI:10.1073/pnas.1620648114
43. Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Human Reproduction Open. 2020;4:hoaa060*. DOI:10.1093/hropen/hoaa060

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения

Т.А. Сидорова[✉], С.А. Мартынов

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

Аннотация

Целью обзора стал анализ данных литературы и обобщение информации относительно факторов риска формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения. Высокая частота кесарева сечения в мире сопровождается ростом распространения указанных дефектов, приводящих к ряду серьезных осложнений как вне, так и во время последующей беременности и родов. Тщательное изучение биологических основ процессов репарации, сопутствующей патологии у беременной, особенностей выполнения операции кесарева сечения служит важным звеном в формировании групп риска по возникновению дефектов рубца на матке после кесарева сечения и профилактике данных нарушений.

Ключевые слова: кесарево сечение, дефект рубца на матке после кесарева сечения

Для цитирования: Сидорова Т.А., Мартынов С.А. Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения. Гинекология. 2022;24(1):11–17. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201356

REVIEW

Risk factors and mechanisms of uterine scar defects formation after caesarean section: A review

Tatyana A. Sidorova[✉], Sergey A. Martynov

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

Abstract

The objective of the review was to summarize information and analyze the literature regarding the risk factors for scar defects formation on the uterus after caesarean section, as well as features of tissue repair after surgery. The frequency of caesarean section throughout the world continues to increase and is accompanied by a high level of scar defects formation leading to many gynecological and obstetrical complications. Studying causes and mechanisms of defects formation is important as it facilitates the development of preventive measures and optimal approach for managing patients with caesarean section scar defects in the future.

Keywords: cesarean section, cesarean scar defect

For citation: Sidorova TA, Martynov SA. Risk factors and mechanisms of uterine scar defects formation after caesarean section: A review. Gynecology. 2022;24(1):11–17. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201356

Актуальность

В настоящее время около 20% беременных подвергаются операции кесарева сечения (КС) [1]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, частота КС не должна превышать 10–15% [2], однако в большинстве регионов мира этот показатель выше и продолжает увеличиваться. Самый высокий уровень КС наблюдают в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (40,5%), за ними следуют страны Северной Америки (32,3%), Океании (31,1%), Европы (25%), Азии (19,2%) и Африки (7,3%). Анализ данных по 121 стране показал, что в период с 1990 по 2014 г. среднемировой уровень КС увеличился на 12,4% [3].

По данным Росстата, в РФ в 2005 г. уровень КС составил 17,9%, в 2010 г. – 22,3%, в 2020 г. – 30,3% [4]. По данным В.И. Краснопольского и соавт. [5], частота КС в некоторых крупных перинатальных центрах России достигает 40% и более.

Основными факторами увеличения частоты КС служат:

- расширение показаний к оперативному родоразрешению;
- увеличение числа первородящих женщин позднего репродуктивного возраста, имеющих сопутствующую соматическую патологию;
- повышение частоты использования программ вспомогательных репродуктивных технологий, которые чаще приводят к многоплодной беременности;
- увеличение числа беременных, перенесших оперативные вмешательства на матке.

Все это является дополнительными факторами для принятия решения об оперативном родоразрешении [2, 6, 7].

В России наличие КС в анамнезе – одно из показаний к оперативному родоразрешению, и, несмотря на более активное внедрение родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке, доля таких родоразрешений остается незначительной [8].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сидорова Татьяна Анатольевна – аспирант гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_sidorova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5508-3611

Мартынов Сергей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-6795-1033

[✉]Tatyana A. Sidorova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_sidorova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5508-3611

Sergey A. Martynov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6795-1033

Высокий уровень абдоминального родоразрешения приводит к повышению частоты интра- и послеоперационных осложнений, одним из которых является формирование дефектов рубца на матке после операции КС, что может оказывать существенное влияние на качество жизни, здоровье женщины, ее репродуктивную функцию, течение последующей беременности и родов.

Терминология

В настоящее время не существует единого общепринятого термина, описывающего данное патологическое состояние вне беременности. Наиболее часто встречающиеся в литературе определения этого состояния: «несостоятельность рубца», «неполноценный рубец на матке», «ниша», «истмичеселе», «дивертикул матки», «маточно-перитонеальная фистула», «дефект рубца после КС», «истончение послеоперационного рубца». С нашей точки зрения, наиболее точно описывают суть изменений в зоне рубца вне беременности термины «дефект» или «истончение» рубца на матке, которые могут быть разделены на «значительные» или «малые, незначительные» в зависимости от степени истончения [9].

Клинические проявления

Подавляющее большинство случаев истончения рубца после КС протекает бессимптомно и является случайной находкой при ультразвуковом исследовании [10–12].

В то же время у ряда женщин дефект рубца на матке может стать причиной серьезных нарушений менструальной функции, снижающих качество жизни. К таким проявлениям относят постменструальные кровянистые выделения из половых путей (15,2–82,0%), меноррагии (12–38%) [13]. Постменструальные кровянистые выделения из половых путей могут быть связаны со снижением сократительной функции миометрия из-за образования фиброзной ткани в зоне рубца, а также со скоплением менструальной крови и детрита в сформировавшейся «нише». L. Van der Voet и соавт. [14] установили зависимость степени выраженности клинических проявлений от степени дефекта: у пациенток со «значительными» дефектами рубца постменструальные кровянистые выделения встречались чаще. Еще одной причиной может служить наличие эндометриоза в зоне рубца. Так, O. Donnez и соавт. и S. Tanimura и соавт. [15, 16] установили наличие эндометриоидных гетеротопий в зоне рубца после КС в 21,1 и 27,2% соответственно.

Помимо нарушений менструальной функции дефекты рубца могут оказаться причиной хронической тазовой боли, начало которой ассоциировано с операцией КС (4,5–11,0%), диспареунии (3,4–9,6%) [13].

Также рассматривается возможная роль дефектов рубца в возникновении вторичного бесплодия. Согласно данным литературы, риск развития вторичного бесплодия после КС может составлять 4–19% [14, 15, 17], при этом негативным фактором считается скопление слизи или крови в зоне дефекта, что ведет к накоплению жидкости в полости матки и нарушению функции сперматозоидов и процесса имплантации. Также одной из причин считают увеличение концентрации железа вследствие распада гемоглобина, которое обладает цитотоксичным эффектом на сперматозоиды [18].

Во время беременности наиболее серьезными клиническими состояниями, связанными с дефектом рубца, являются эктопическая беременность в рубце, вращение и предлежание плаценты, разрыв матки. Эктопическая беременность в рубце после КС – это явление, когда эмбрион имплантируется в «нишу» в зоне рубца. Распространенность данного состояния составляет от 1:2216 до 1:1800 беремен-

ностей. Среди них, согласно данным M. Rotas и соавт. [19], эктопическая беременность в рубце возникает в 52% случаев уже после первого КС в анамнезе, в 36% – после двух и в 12% – после трех или более КС.

Частота предлежания плаценты после КС достигает 4,3% [20, 21]. Наличие в анамнезе КС увеличивает риск вращающейся плаценты от 1:2000 до 1:720, при этом после 1-го КС этот показатель составляет 0,1%, после 2 КС – 0,28%, после 3 и более КС – 0,9% [22, 23].

Разрыв матки по рубцу является наиболее грозным акушерским состоянием. Установлена взаимосвязь между размерами дефекта и вероятностью возникновения разрыва матки. O. Vikhareva и соавт. [12] выявили неполный или полный разрыв матки у 2,2% женщин с нормальным рубцом или с «малыми» дефектами рубца после КС и у 23,1% женщин со «значительными» дефектами рубца после КС.

В связи с перечисленными клиническими проявлениями, снижающими качество жизни пациенток, а зачастую связанными с угрозой прерывания беременности и даже с угрозой жизни беременной, изучение механизмов формирования дефектов рубца после КС приобретает особенное значение.

Факторы риска формирования дефектов рубца после КС

В настоящее время определены различные факторы риска формирования дефектов рубца после КС. Среди них можно выделить несколько групп.

Техника ушивания разреза на матке во время КС. Давно изучается вопрос о наилучшей методике ушивания разреза на матке, однако до сих пор нет единого мнения на этот счет.

Так, в рандомизированном исследовании S. Roberge и соавт. [24] изучали эффективность трех методик ушивания разреза:

- 1-я группа – однорядный блокирующий непрерывный шов (шов Ревердена) с захватом эндометрия;
- 2-я группа – 1-й ряд – шов Ревердена с захватом эндометрия, 2-й ряд – непрерывный обвивной;
- 3-я группа – 1-й ряд – непрерывный обвивной без захвата эндометрия, 2-й ряд – непрерывный обвивной.

Оценивали толщину миометрия в зоне рубца через 6 мес по данным УЗИ и коэффициент заживления (соотношение толщины миометрия в зоне рубца к толщине миометрия выше рубца, выраженное в процентах). Было установлено, что техника ушивания в 3-й группе оказалась эффективнее по сравнению с 1-й группой по толщине миометрия в зоне рубца ($6,1 \pm 2,2$ против $3,8 \pm 1,6$ мм; $p < 0,001$) и коэффициенту заживления (73 ± 23 против $54 \pm 20\%$; $p = 0,004$). В то же время эффективность техники ушивания во 2-й группе существенно не отличалась от 1-й группы как по толщине миометрия над рубцом ($4,8 \pm 1,3$; $p < 0,032$), так и по коэффициенту заживления ($60 \pm 21\%$; $p = 0,287$).

В исследовании H. Naayakawa и соавт. [25] также проводилось сравнение различных методик ушивания матки во время КС:

- однорядный узловый шов с захватом эндометрия;
- двухрядный узловый шов (1-й ряд с захватом эндометрия);
- двухрядный шов (1-й ряд – непрерывный с захватом эндометрия, 2-й ряд – узловый).

Оценивали рубцы через 1 мес после операции по данным УЗИ. Выявлено, что частота возникновения дефектов была значительно выше в 1-й группе (34%), чем во 2-й (16%) или в 3-й (5,6%). Во 2-й и 3-й группах были более низкие риски формирования дефекта рубца по сравнению с 1-й группой (0,28 и 0,077 соответственно).

Наряду с этим в многолетнем рандомизированном контролируемом исследовании CORONIS [26], включившем около 13 тыс. пациенток, оценивали различные методики ушивания: однорядное ушивание миометрия в сравнении с двухрядным, наличие и отсутствие перитонизации, использование различного шовного материала (хромовая кетгуттовая нить в сравнении с полиглактином-910). Авторы не обнаружили существенных различий ни в одном из изученных методов в исходах для матери или плода в течение первых 6 нед наблюдения.

В то же время в рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 435 женщин, С. Bamberg и соавт. [27] отметили отсутствие разницы в состоянии рубца после КС через 6 нед при различных техниках ушивания разреза, однако выявили значимые различия через 6 мес. Спустя 6 нед после родов частота формирования «ниш» между группами значимо не различалась ($p=0,52$): 40% – для однорядного неблокирующего шва, 32% – для однорядного блокирующего шва и 43% – для двухрядного шва. Средняя глубина «ниши» составила $3,0\pm 1,4$, $3,6\pm 1,7$ и $3,3\pm 1,3$ мм для каждой из групп соответственно ($p=1,0$). Значимых различий ($p=0,58$) в глубине «ниши» между группами не было обнаружено и при втором ультразвуковом исследовании через 6–24 мес: глубина «ниши» составила $3,1\pm 1,5$, $2,8\pm 1,5$ и $2,5\pm 1,2$ мм соответственно ($p=0,61$). Однако толщина остаточного миометрия в зоне рубца при наблюдении через 6–24 мес была больше в группе с двухрядным наложением швов: $4,1\pm 2,9$, $3,9\pm 2,3$ и $5,7\pm 1,7$ мм соответственно ($p=0,06$).

Таким образом, большинством исследователей подтверждается высокая эффективность двухрядных швов по сравнению с однорядными и низкая эффективность блокирующих швов (шва Ревердена) из-за уменьшения кровотока и ишемизации тканей в зоне шва.

Состояние нижнего сегмента матки, а также уровень разреза на матке в момент выполнения КС также влияют на вероятность формирования дефектов рубца после КС. В исследовании О. Vkhareva Osseer и соавт. [28] было показано увеличение частоты формирования дефектов рубца в случаях, когда КС было проведено через 5 ч и более от начала родовой деятельности или при раскрытии шейки матки ≥ 5 см.

Y. Chen и соавт. [29] также указывают, что пациентки с раскрытием шейки матки ≥ 3 см в момент выполнения КС более склонны к формированию дефектов рубца ($p=0,004$).

О. Vkhareva и соавт. [30] выявили, что риск формирования дефектов рубца зависит от уровня разреза на матке во время КС. В исследование были включены 122 пациентки, 55 пациенткам была выполнена гистеротомия на 2 см выше пузырно-маточной складки и 59 пациенткам – на 2 см ниже пузырно-маточной складки. Через 6–9 мес проводилась соногистерография с целью оценки рубца. Дефекты наблюдали у 4 (7%) из 55 женщин в 1-й группе и у 24 (41%) из 59 женщин во 2-й группе ($p<0,001$). Возможная причина формирования дефектов рубца при низком разрезе на шейке матки связана с расположенными на этом уровне железами, вырабатывающими слизь, которая затрудняет заживление ран. Образование слизи может вызвать расслоение близлежащих слоев миометрия, его накопление может приводить к образованию больших «ретенционных» кист и увеличению размеров «ниши» с течением времени.

О влиянии положения матки на формирование дефектов рубца после КС впервые сообщили D. Ofili-Yebovi и соавт. в 2008 г. [31]. Они обнаружили, что дефекты чаще встречаются у женщин с ретрофлексированной маткой. Авторы предположили, что в ретрофлексированной матке область рубца находится под натяжением, что может нарушать репарацию

тканей за счет механической тяги или уменьшения перфузии сосудов. Нарушение перфузии приводит к ишемии тканей, что может задерживать заживление раны, замедляя выработку коллагена [32].

В то же время О. Vkhareva Osseer и соавт. [28] выявили, что дефекты рубца наблюдались так же часто у женщин с маткой в retroflexio, как и у женщин с маткой в antelexio: 67% (22/33) против 70% (90/129) ($p=0,731$). Однако авторы отметили, что «значительные» дефекты чаще имели место у женщин с маткой в retroflexio: 30% (10/33) против 16% в antelexio (20/129) ($p=0,051$).

Эти данные подтверждают С. Wang и соавт. [33] в исследовании, проведенном на 207 пациентках после КС. Они обнаружили, что ретрофлексия матки является фактором риска формирования более крупных дефектов рубцов.

Е. Ryo и соавт. [34] выполнили исследование, включившее 147 пациенток после самопроизвольных родов и 101 пациентку после КС, которым была проведена оценка положения матки по данным УЗИ в I триместре и спустя 1 мес после родов. Результаты показали, что у женщин, родоразрешенных путем операции КС, изменения в положении матки выявлялись чаще, чем после самопроизвольных родов, в особенности изменения положения от antelexio к retroflexio (30,7%), что сопровождалось формированием дефектов рубца после КС в 57,6% случаев.

Исследование Y. Chen и соавт. [29] также подтвердило, что retroflexio матки является одним из факторов формирования дефектов рубцов после КС.

О связи риска формирования дефектов рубца и количестве проведенных КС в анамнезе указывают О. Vkhareva Osseer и соавт. [28]. В своей работе они обнаружили частоту встречаемости дефектов в 61% случаев после одного КС, в 81% – после двух КС и в 100% – после трех КС. Это подтверждают и ряд других авторов: Е. Ryo [34], Н. Hayakawa [25], С. Wang [33].

Другой причиной формирования дефектов рубца считают послеродовой эндометрит [5]. Частота послеродового эндометрита значительно варьирует. После самопроизвольных родов этот показатель составляет от 1 до 6%, а после оперативных родов он значительно увеличивается, составляя около 9,2% (0–24%) после планового КС и около 28,6% (3–61%) – после КС, выполненного в экстренном порядке [35, 36]. Y. Chen и соавт. [29] отметили, что воспалительный сдвиг в лейкограмме (более $12,5\times 10^9$ г/л) после КС является фактором риска формирования дефектов рубца.

A. Vervoort и соавт. [11] в качестве еще одного фактора риска истончения и формирования дефектов рубца предполагают образование спаек в области шва. Авторы указывают на вероятность образования «ниши» за счет ретракции рубцовой ткани, которая подтягивает зону рубца к передней брюшной стенке. Эта сила противоположна направлению «стягивающих» сил в самом рубце, что необходимо для оптимального сближения слоев миометрия и заживления. По данным литературы, распространенность спаек у женщин после проведения КС составляет от 12 до 75% [37].

Еще одним важным фактором риска является *недифференцированная дисплазия соединительной ткани*. Она определяется как группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани, которая включает ряд генных синдромов (Марфана, Элерса–Данлоса) и недифференцированные формы с мультифакториальными механизмами развития [38]. По данным литературы, частота встречаемости дефектов рубца во время беременности у пациенток с недифференцированной

дисплазией соединительной ткани составляет от 28,6 до 42,4%. Причиной формирования дефектов рубца на матке после КС при недифференцированной дисплазии соединительной ткани считается нарушение процесса репарации, молекулярным механизмом которого служат особенности цитокиновой и гормональной регуляции воспалительного ответа и неоангиогенеза. При гистологическом исследовании иссеченных тканей в зоне рубца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается нарушение паренхиматозно-стромальных отношений: увеличение содержания стромального компонента и снижение васкуляризации, повреждение миоцитов в виде гидропической дистрофии, апоптоз гладкомышечных клеток [39].

Огромное значение имеют и *другие факторы риска*: наличие воспалительных заболеваний в послеродовом периоде (мастит, раневая инфекция), хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (эндцервицит, сальпингофорит), обострение во время беременности хронических воспалительных экстрагенитальных заболеваний, присутствие сопутствующей соматической патологии (анемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), преэклампсия, многоплодная беременность, продолжительная по времени операция КС, наличие патологической кровопотери, предлежание плаценты в разрез, преждевременный разрыв плодных оболочек, использование грубых ручных приемов выведения головки и т.п. [5, 25, 29, 31, 33].

Репарация тканей и их структура

Заживление стенки матки после повреждения – это сложный каскад биохимических реакций, который состоит из последовательных этапов [39–43].

I фаза. *Воспалительный ответ* длится около 72 ч и включает в себя сосудистую и клеточную реакции.

Сосудистая реакция проявляется в виде вазоконстрикции, а затем в виде вазодилатации, что сопровождается возрастанием капиллярной проницаемости. При этом активируется агрегация тромбоцитов с образованием сгустка и обеспечением гемостаза. Тромбоциты вырабатывают цитокины, факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста, изоформы трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста и др., что обеспечивает привлечение других классов клеток в раневую процесс.

Клеточная реакция характеризуется притоком лейкоцитов в область раны, что сопровождается основными признаками воспаления (отек, гиперемия). Первыми клетками, поступающими в рану, являются нейтрофилы, которые продуцируют большое количество высокоактивных антимикробных веществ для очищения раны от микроорганизмов и инородных веществ. Также нейтрофилы вырабатывают хемокины с целью привлечения других классов клеток. Макрофаги, поступающие вслед за нейтрофилами, фагоцитируют инородные вещества и бактерии, стимулируют ангиогенез и играют центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем коллагеновом синтезе за счет выработки различных факторов роста и вазоактивных субстанций: ИЛ-1, ФНО- α , bFGF, CTGF.

II фаза. Пролиферативная фаза характеризуется *накоплением* большого количества клеток и соединительной ткани. Она включает ангиогенез и фиброплазию. В ране преобладают фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки, привлеченные макрофагами и нейтрофилами. Кератиноциты способствуют экспрессии активаторов плазминогена, которые конвертируют плазминоген в активную форму – плазмин. Кератиноциты также способствуют повышению интен-

сивности продукции матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, ММП-10), которые играют ключевую роль в морфогенезе, росте, перестройке и регенерации ткани, участвуют в реконструкции тканевого матрикса, стимулируют ангиогенез. В период пролиферации продуцируется коллаген, главным источником которого являются фибробласты.

Фиброплазия начинается с образования грануляционной ткани. Синтез коллагена стартует как внутриклеточный процесс, в результате которого вначале производится мономер, активно секретирующийся в экстрацеллюлярную среду, где происходит полимеризация в коллагеновые фибриллы. Затем в них ковалентно формируются поперечные связи, вследствие чего значительно возрастает прочность. На 1-й неделе активность синтеза коллагена достигает максимума, при этом в продукции преобладает коллаген III типа. Также на начальной стадии начинается процесс сокращения раны, выполняемый фибробластами, которые богаты α -актином гладкой мускулатуры, известными как миофибробласты. Такие клетки, накапливаясь на границах ран, выполняют сократительную функцию и сокращают границы поражения по направлению к центру.

Ангиогенез – скоординированный процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, перестройку базальной мембраны, а также рекрутирование перicyтов (клетки капиллярных сосудов), которые могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, фибробласты, лейомиоциты и адипоциты, что играет огромную роль в репарации тканей [44]. Ангиогенез очень важен для формирования рубца, так как рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану. Если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается.

III фаза. Через 3 нед начинается *ремоделирование* тканей в формирующемся рубце. Этот процесс продолжается около 2 лет. В течение этой фазы в рубцовой ткани продолжают формироваться поперечные связи между молекулами коллагена, которые становятся толще и располагаются параллельно, что приводит к увеличению прочности ткани на растяжение. При этом коллаген III типа подвергается деградации, а синтез зрелого коллагена I типа увеличивается, достигая соотношения 1:4. На протяжении 4 нед формирующийся рубец достигает почти 70% исходной прочности неповрежденной ткани, затем он постепенно доходит до 80%. Однако зажившая рана никогда не достигает прочности нормальной ткани. Любое нарушение в этой фазе может привести либо к чрезмерному отложению соединительной ткани (келоидные рубцы), либо, наоборот, к формированию дефектов рубцов.

Согласно данным литературы, изменение работы любого звена этого процесса оказывает влияние на процессы заживления ран [45]. Так, повышенное соотношение TGF- β_1 и TGF- β_3 уменьшает образование фиброзной ткани в рубце. Измененная экспрессия CTGF может стать фактором формирования дефектов рубца на матке после КС и увеличивать риск разрыва матки. Недостаток bFGF вызывает уменьшение отложения коллагена в раневом участке и формирование более толстых рубцов.

Важным фактором, оказывающим влияние на репарацию тканей, является ее структурная организация. Все ткани человеческого организма характеризуются сложной собственной пространственной структурой, которая поддерживается многочисленными межклеточными контактами разных типов, взаимодействием клеток с внеклеточным матриксом, цитоскелетом. Формирование надлежащей архитектуры органов неразрывно связано с физическим воздействием на ткани (сила тяжести, деформации локомоторной и другой

природы) и противостоянием тканей такому воздействию. Давно известно, что физические взаимодействия не ограничиваются пассивным сопротивлением тканей действующим силам, они оказывают важное влияние на морфогенез. Одной из первых гипотез такого влияния стала гипотеза морфогенетической роли «тенсегрити» (от англ. «tensional integrity», т.е. напряженная интегральность) [46–49].

Согласно этой теории, клетку можно представить как самонапряженную конструкцию, в которой роль жестких стержней выполняют микротрубочки, а роль эластичных нитей – микрофиламенты; такая система через клеточные контакты закреплена на внеклеточный матрикс, подстраиваясь под внешние паттерны механических напряжений. Этот подход позволяет отметить важнейшую роль цитоскелетных структур в клеточных процессах.

Подтверждением морфогенетической роли физических сил являются эмпирически разработанные методы улучшения репарации при хирургических операциях путем контроля напряжений в области рубца [50, 51].

Так, существует ряд исследований, в которых изучали изменение качества репарации ран с помощью вакуумных систем (Negative-pressure wound therapy, NPWT). Этот метод является одним из новейших в лечении как острых, так и хронических ран, при котором используют местное пролонгированное действие отрицательного давления (технического вакуума) с помощью специальных систем (например, Prevena™, KCI Inc., США), одним из факторов такого лечения является снижение межклеточного давления в ране. С 2012 г. этот метод широко исследуют, и ряд авторов отмечают значимые различия в заживлении рубцов: увеличение силы, необходимой для разрыва рубца, уменьшение ширины рубца, снижение частоты образования гипертрофических рубцов [50].

В исследовании D. Kilpadi и соавт. [52] проводили оценку состояния рубцов на модели животных (свиньи). Выполняли по 4 пары разрезов на коже у 6 свиней, на половину разрезов устанавливали систему Prevena (24 разреза), вторую половину (24 разреза) подвергали стандартному уходу послеоперационной раны [53]. На 5-, 20- и 40-й дни была произведена биопсия тканей для анализа интенсивности экспрессии генов. На 40-й день сформировавшиеся рубцы подвергали механическим испытаниям и гистологической/гистоморфометрической оценке. Согласно полученным данным, сила, необходимая для разрыва рубца, была значительно больше для ран, где использовали технический вакуум. Глубина разрезов была одинаковой в обеих группах. Ширина рубца в глубине зажившей раны была меньше в 1-й группе, где применяли воздействие отрицательного давления. Также авторы изучали экспрессию генов в образцах, где наблюдали различия на 5-е сутки послеоперационного периода. Обработанные Prevena образцы демонстрировали сниженную экспрессию генов, связанных с воспалением (ИЛ-6, ИЛ-8, молекула клеточной адгезии-1), гипоксией (фактор, индуцируемый гипоксией-1), замедлением эпителизации (MMP-1), нарушением заживления ран и рубцеванием (тенасцин-С, аргиназа-2, орнитин декарбоксилаза, FGF-7, TGF-β, MMP-11). Таким образом, получены значимые данные, свидетельствующие о позитивном влиянии снижения механического напряжения в ране на заживление и формирование полноценного рубца.

Заключение

Дефекты рубца на матке после операции КС – патологическое состояние, связанное с особенностями течения репаративного процесса. Течение последнего обусловлено как

функциональным состоянием организма матери на момент проведения КС (наличие анемии, воспаления, системных нарушений вследствие гипертонической болезни, преэклампсии, сахарного диабета, недифференцированной дисплазии соединительной ткани и другой экстрагенитальной патологии), так и факторами, связанными непосредственно с хирургическим вмешательством (уровень разреза, техника ушивания, продолжительность операции, величина кровопотери, используемый шовный материал).

Часть факторов риска может быть скорректирована во время беременности посредством своевременного лечения анемии, гипертонической болезни, сахарного диабета, воспалительных заболеваний, обострений хронических экстрагенитальных заболеваний. На некоторые факторы можно повлиять в ходе оперативных родов и послеродового периода:

- выполнение КС строго по показаниям;
- избегание «цервикализации» – низкого расположения разреза во время КС;
- использование двухрядных швов;
- отказ от блокирующих швов (типа Ревердена);
- профилактика воспалительных осложнений в послеоперационном и послеродовом периодах.

Важным является изучение особенностей структурной организации ткани и молекулярных основ репаративного процесса, которые помогают понять возможные механизмы формирования макроскопических дефектов рубца на матке после КС. Поиск новых методов лечения (как хирургических, так и консервативных) с целью улучшения качества репаративного процесса – важный этап в развитии современного акушерства и гинекологии.

Так, например, вакуумные системы, используемые в хирургии кожных ран, сложно применить по отношению к рубцам на матке после операции КС, однако мы можем искусственно создать условия для снижения натяжения тканей в зоне раны на матке путем укорочения и пликаций круглых связок, что позволяет вывести матку в положение ante flexio и снизить механическое напряжение в зоне формирующегося рубца. Это особенно актуально при операции по коррекции уже сформировавшихся «значительных» дефектов рубца – метропластике.

Также предпринимаются попытки по улучшению заживления тканей на моделях животных, в том числе с использованием стволовых клеток. О.Г. Пекарев и соавт. [54] исследовали влияние стволовых клеток на репаративные свойства рубцов миометрия у мышей. Исследователи обнаружили четкую тенденцию к ускорению репаративных процессов в матке после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток за счет формирования сосудов *de novo* как в рубце, так и в окружающих тканях.

Весьма актуальным является стандартизация обследования беременных с целью выявления групп риска по формированию дефектов рубца на матке после КС, что позволит акушерам минимизировать негативные факторы в ходе операции и в послеоперационном периоде.

Не менее важны организационные мероприятия: повышение квалификации акушеров-гинекологов, обеспечение родовспомогательных учреждений современным оборудованием, необходимым шовным материалом, системами кровосбережения.

Таким образом, решение проблемы формирования дефектов рубца на матке после КС должно носить комплексный характер и включать дальнейшее изучение факторов риска, биологических механизмов заживления, а также поиск новых способов создания оптимальных условий для репарации тканей.

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

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

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

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

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

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

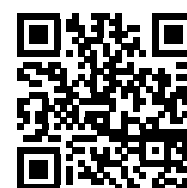
Литература/References

- Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 2020;113(4):704-16. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.037
- Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on. *Med J Aust*. 2017;206:181-5. DOI:10.5694/mja16.00832
- Betrán AP, Ye J, Moller A-B, et al. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. DOI:10.1371/journal.pone.0148343
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm Ссылка активна на 16.02.2022 [Public health in Russia. 2021. Statistical Digest. Moscow: Rosstat, 2021. Available at: https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Логутова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):4-8 [Krasnopol'skii VI, Buianova SN, Shchukina NA, Logutova LS. Uterine suture (scar) incompetence after cesarean section: Problems and solutions (an editorial). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20151534-8
- Venturella R, Quaresima P, Miceli M, et al. Non-obstetrical indications for cesarean section: a state-of-the-art review. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):9-16. DOI:10.1007/s00404-018-4742-4
- Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29-30):489-95. DOI:10.3238/arztebl.2015.0489
- Клинические рекомендации МЗ РФ. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. М. 2021. Режим доступа: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2021/07/Rodi_odnoplodtii_rodorazrechenie_putem_kesareva.pdf Ссылка активна на 16.02.2022 [Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva secheniya. Moscow. 2021. Available at: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2021/07/Rodi_odnoplodtii_rodorazrechenie_putem_kesareva.pdf Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
- Мартынов С.А. Дефект рубца на матке после кесарева сечения: диагностика и лечение вне беременности. *Гинекология*. 2020;22(3):6-10 [Martynov SA. Cesarean scar defects: diagnosis and treatment in non-pregnant women. *Gynecology*. 2020;22(3):6-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200189
- Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):90-7. DOI:10.1002/uog.6395
- Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, et al. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2695-702. DOI:10.1093/humrep/dev240
- Vikhareva Osser O, Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):525-32. DOI:10.1097/AOG.0b013e318209abf0
- Bij de Vaate AJM, Brölmann HAM, van der Voet LF, et al. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;37(1):93-9. DOI:10.1002/uog.8864
- Van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, et al. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014;121(2):236-44. DOI:10.1111/1471-0528.12542
- Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril*. 2017;107(1):289-96.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.033
- Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1363-9. DOI:10.1111/jog.12738
- Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocoele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(2):234-7. DOI:10.1016/j.jmig.2010.10.011
- Defrère S, Lousse JC, González-Ramos R, et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(7):377-85. DOI:10.1093/molehr/gan033
- Rotas MA, Haberman S, Levigur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1373-81. DOI:10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce
- Naji O, Wynants L, Smith A, et al. Predicting successful vaginal birth after Cesarean section using a model based on Cesarean scar features. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):672-8. DOI:10.1002/uog.12423
- Mynbaev O, Babenko TI, Ahmadi F, et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: A. Tinelli, L. Alonso Pacheco, S. Haimovich, editors. *Hysteroscopy*. Springer, Cham, 2018; p. 421-68. DOI:10.1007/978-3-319-57559-9_41
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1458-61. DOI:10.1016/j.ajog.2004.12.074
- Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348-55. DOI:10.1111/1471-0528.13547
- Roberge S, Demers S, Girard M, et al. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):507.e1-e6. DOI:10.1016/j.ajog.2015.10.916
- Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(4):429-34. DOI:10.1080/00016340500430436
- CORONIS collaborative group; Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Caesarean section surgical techniques: 3 year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10039):62-72. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00204-X
- Bamberg C, Hinkson L, Dudenhausen JW, et al. Longitudinal transvaginal ultrasound evaluation of cesarean scar niche incidence

- and depth in the first two years after single- or double-layer uterotomy closure: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(12):1484-9. DOI:10.1111/aogs.13213
28. Vikhareva O, Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010;117(9):1119-26. DOI:10.1111/j.1471-0528.2010.02631.x
 29. Chen Y, Han P, Wang YJ, Li YX. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):355-61. DOI:10.1007/s00404-017-4417-6
 30. Vikhareva O, Rickle GS, Lavesson T, et al. Hysterotomy level at Cesarean section and occurrence of large scar defects: a randomized single-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(4):438-42. DOI:10.1002/uog.20184
 31. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):72-7. DOI:10.1002/uog.5200
 32. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599-610. DOI:10.1007/s12325-017-0478-y
 33. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, et al. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):85-9. DOI:10.1002/uog.6405
 34. Ryo E, Sakurai R, Kamata H, et al. Changes in uterine flexion caused by cesarean section: correlation between post-flexion and deficient cesarean section scars. *J Med Ultrason*. 2016;43(2):237-42. DOI:10.1007/s10396-015-0678-5
 35. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(12):e1002984. DOI:10.1371/journal.pmed.1002984
 36. Taylor M, Pillarisetty LS. Endometritis. [Updated 2021 Apr 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553124/> Accessed: 16.02.2022
 37. Walfisch A, Beloosesky R, Shrim A, Hallak M. Adhesion prevention after cesarean delivery: evidence, and lack of it. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):446-52. DOI:10.1016/j.ajog.2014.05.027
 38. Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор). *Терапевтический архив*. 2004;79(11):80-3 [Klemenov AV, Tkacheva ON, Vertkin AL. Connective tissue dysplasia and pregnancy (review). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2004;79(11):80-3 (in Russian)].
 39. Кесова М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика.: дис. ... докт. мед. наук. М. 2012. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/beremennost-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoi-tkani-patogenez-klinika-diagno> Ссылка активна на 16.02.2022 [Kesova MI. Beremennost' i nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani: patogenez, klinika, diagnostika.: dis. ... dokt. med. nauk. Moscow. 2012. Available at: <https://www.dissercat.com/content/beremennost-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoi-tkani-patogenez-klinika-diagno> Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
 40. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990; с. 38-82 [Kuzin MI, Kostiuhenok BM. Rany i ranevaya infektsiia: Ruk-vo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsina, 1990; p. 38-82 (in Russian)].
 41. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing – A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614-20. DOI:10.1590/abd1806-4841.20164741
 42. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and Biomarkers for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl.):18S-28S. DOI:10.1097/PRS.0000000000002682
 43. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chinese J Traumatol*. 2017;20(4):189-93. DOI:10.1016/j.cjtee.2017.06.001
 44. Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, et al. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. *Circulation*. 2004;110:2226-32. DOI:10.1161/01.CIR.0000144457.55518.E5
 45. Lofrumento DD, Di Nardo MA, De Falco M, Di Lieto A. Uterine Wound Healing: A Complex Process Mediated by Proteins and Peptides. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18:125-8. DOI:10.2174/1389203717666160322145939
 46. Ingber DE. Control of capillary growth and differentiation by extracellular matrix. Use of a tensegrity (tensional integrity) mechanism for signal processing. *Chest*. 1991;99(3 Suppl.):34S-40S.
 47. Pienta KJ, Coffey DS. Cellular harmonic information transfer through a tissue tensegrity-matrix system. *Med Hypotheses*. 1991;34(1):88-95. DOI:10.1016/0306-9877(91)90072-7
 48. Ingber DE. Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *J Cell Sci*. 1993;104(Pt. 3):613-27. DOI:10.1242/jcs.104.3.613
 49. Ермаков А.С. Теория тенсегрити и пространственная организация живого. *Онтогенез*. 2018;49(2):101-15 [Ermakov AS. The theory of tensegrity and spatial organization of living matter. *Russian Journal of Developmental Biology*. «Ontogenez». 2018;49(2):101-15 (in Russian)].
 50. Zwanenburg PR, Timmermans FW, Timmer AS, et al. A systematic review evaluating the influence of incisional Negative Pressure Wound Therapy on scarring. *Wound Repair Regen*. 2021;29(1):8-19. DOI:10.1111/wrr.12858
 51. Wang Z, Huang X, Zan T, et al. A modified scar model with controlled tension on secondary wound healing in mice. *Burns Trauma*. 2020;8:tkaa013. DOI:10.1093/burnst/tkaa013
 52. Kilpadi DV, Lessing C, Derrick K. Healed porcine incisions previously treated with a surgical incision management system: mechanical, histomorphometric and gene expression properties. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(4):767-78. DOI:10.1007/s00266-014-0339-x
 53. Prevena Incision Management System Instructions for Use for Clinicians. KCI, San Antonio. 2013. Available at: <https://www.mykci.com/-/media/Project/Acelity/Acelity-Base-Sites/shared/PDF/USA-PDF/prevena-restor-incision-management-system-instructions-for-use.pdf?la=en&sh=07B959117CDC376A20B784ACEDFE715D> Accessed: 16.02.2022
 54. Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Пекарева Е.О., и др. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия. *Доктор.Ру*. 2017;3(132):20-5 [Pekarev OG, Maiborodin IV, Pekareva YeO. Using stem cells to improve myometrial scar repair. *Doctor.Ru*. 2017;3(132):20-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе

И.В. Сахаутдинова, А.У. Хамадянова✉, Л.Р. Гимазетдинова, Э.Р. Баширова, Б.С. Фаткуллин, Р.Р. Хамидуллина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое сопровождается хронической тазовой болью и бесплодием. Данная патология поражает 1 из 10 женщин во всем мире. Хроническая тазовая боль – основная жалоба пациенток с эндометриозом, которая доставляет наибольший дискомфорт и оказывает сильное влияние на качество жизни. На сегодняшний день основным общепринятым критерием тяжести болевого синдрома является объем пораженной ткани, но наиболее часто он не соответствует реальным болевым ощущениям пациенток. В данном обзоре литературы мы выделили и сопоставили основные патофизиологические механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе, которые помогают ответить на некоторые актуальные вопросы. Мы определили 6 механизмов, которые последовательно активируют и усиливают действие друг друга, приводя к формированию стойкого болевого синдрома. В описанных нами патофизиологических механизмах по-прежнему имеются пробелы, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Лучшее понимание патофизиологии боли при эндометриозе поможет улучшить диагностические возможности, а также лечение, которое будет направлено на каждое звено патологического процесса.

Ключевые слова: эндометриоз, болевой синдром, хроническая тазовая боль, патофизиология, механизмы

Для цитирования: Сахаутдинова И.В., Хамадянова А.У., Гимазетдинова Л.Р., Баширова Э.Р., Фаткуллин Б.С., Хамидуллина Р.Р. Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе. Гинекология. 2022;24(1):18–23. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201361

REVIEW

Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis: A review

Indira V. Sahautdinova, Aida U. Hamadyanova✉, Liliana R. Gimazetdinova, Elvina R. Bashirova, Batyrhan S. Fatkullin, Radmila R. Hamidullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Endometriosis is a chronic and debilitating disease with chronic pelvic pain and infertility. This pathology affects 1 in 10 women worldwide. Chronic pelvic pain is the main complaint of patients with endometriosis, which causes the most discomfort and has a strong impact on the quality of life. Today, the main generally accepted criterion for the severity of pain is the volume of the affected tissue, but most often it does not correspond to the real pain sensations of the patients. In this review of the literature, we have identified and compared the main pathophysiological mechanisms of the development of pain in endometriosis, which help to answer some urgent questions. We have identified 6 mechanisms that sequentially activate and reinforce each other's action, leading to the formation of persistent pain syndrome. There are still gaps in the pathophysiological mechanisms described by us, which requires additional clinical studies. A better understanding of the pathophysiology of pain in endometriosis will help improve diagnostic capabilities, as well as treatment that will be directed at each link in the pathological process.

Keywords: endometriosis, pain syndrome, chronic pelvic pain, pathophysiology, mechanisms

For citation: Sahautdinova IV, Hamadyanova AU, Gimazetdinova LR, Bashirova ER, Fatkullin BS, Hamidullina RR. Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis: A review. Gynecology. 2022;24(1):18–23. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201361

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хамадянова Аида Ульфатовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

✉Aida U. Hamadyanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

Сахаутдинова Индира Венеровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: akgin1@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Indira V. Sahautdinova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: akgin1@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Гимазетдинова Лилиана Радиковна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «БГМУ». E-mail: lilianka-98@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1029-8157

Liliana R. Gimazetdinova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: lilianka-98@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1029-8157

Баширова Эльвина Рафисовна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: bashirova.elvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9358-6263

Elvina R. Bashirova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: bashirova.elvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9358-6263

Фаткуллин Батырхан Салаватович – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: batyr-1998@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-5606

Batyrhan S. Fatkullin – student, Bashkir State Medical University. E-mail: batyr-1998@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-5606

Хамидуллина Радмила Рафитовна – студентка 3-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: khamidullina_radmila@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0345-3489

Radmila R. Hamidullina – student, Bashkir State Medical University. E-mail: khamidullina_radmila@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0345-3489

Введение

Эндометриоз является хроническим заболеванием, проявляющимся хронической тазовой болью (ХТБ) и бесплодием. Эта патология зафиксирована у 1 из 10 женщин во всем мире [1]. По данным А.М. Герасимова и соавт., общее число пациенток с диагнозом «эндометриоз» составляет 17% от общего числа пациенток гинекологического профиля [2]. Удельный вес госпитализированных с эндометриозом за последние 20 лет увеличился в 2 раза. Таким образом, эндометриоз связан со значительными социальными и экономическими потерями, которые сказываются на экономике государства в виде прямых и косвенных затрат. Несмотря на это, этиология и патогенез эндометриоза до сих пор остаются плохо изученными, а терапевтические вмешательства малоэффективными.

Более 60% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на ХТБ, причем пациентки с эндометриозом в 13 раз чаще испытывают боль в животе в отличие от здоровых женщин [3]. Хирургическое удаление очагов эндометриоза может быть эффективным вмешательством для облегчения болевого синдрома, но хроническая боль наиболее часто сохраняется. На сегодняшний день механизмы возникновения болевого синдрома при эндометриозе малоизучены, имеются данные об отсутствии корреляции между объемом пораженной ткани и болевым синдромом [4]. Кроме того, болевой синдром часто рецидивирует в течение 12 мес после хирургического лечения, даже при отсутствии морфологических признаков заболевания [5, 6]. Таким образом, существует явное несоответствие между предположением, что боль при эндометриозе зависит исключительно от объема пораженных тканей с реальным состоянием проблемы. Пациентки с эндометриозом часто страдают сопутствующими заболеваниями, такими как синдром гиперактивного мочевого пузыря и синдром раздраженного кишечника [7]. Все эти данные наводят на мысль, что патофизиология боли при эндометриозе имеет более сложную структуру и не может быть объяснена только объемом пораженной ткани.

Этиология и патогенез эндометриоза

Эндометриоз – это патологический процесс, который характеризуется миграцией клеток эндометрия за его пределы, наиболее часто в полость таза, где они образуют участки поражения, затрагивая несколько органов. Эндометриоз является эстрогензависимым состоянием и поэтому касается женщин репродуктивного возраста [8]. Общепринятым механизмом развития эндометриоза на сегодняшний день признана теория ретроградной менструации, которая была впервые предложена в 1927 г. [9]. Она предполагает, что фрагменты эндометрия мигрируют из фаллопиевых труб в брюшную полость во время менструации. Однако ретроградная менструация встречается у 90% женщин, и лишь у 10% развивается эндометриоз [10]. Более поздние исследования также сообщают, что распространенность ретроградных менструаций не связана с наличием эндометриоза, что свидетельствует о более сложной этиологии заболевания [11, 12]. У пациенток с эндометриозом обычно наблюдаются более частые менструации, увеличение объема выделяемой крови, короткие интервалы между циклами, а также большое количество фрагментов эндометрия в брюшной полости [13]. После того как эндометрий становится эктопическим, он должен прикрепиться к ткани или органу, чтобы инициировать развитие эндометриоза. Механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются неясными, но считается, что иммунная дисфункция способствует формированию очагов поражения в брюшной полости [14].

При нормальной менструации клетки иммунной системы обеспечивают циклический распад клеток эндометрия в матке [15]. По такому же механизму происходит разрушение клеток эндометрия в брюшной полости у здоровых женщин, иммунный ответ характеризуется местным увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, естественных киллеров и дендритных клеток [12, 16]. Нарушение в регуляции врожденного иммунного ответа на эктопическую ткань эндометрия играет ведущую роль в патогенезе эндометриоза.

Несмотря на то, что теория ретроградной менструации является общепринятой и широко используемой, были и другие предположения о патогенезе эндометриоза: метастазия клеток перитонеальной ткани в эндометрий-подобные клетки, гормональный дисбаланс, резистентность к прогестерону. Понимание патогенеза эндометриоза и роли каждого механизма в нем является важной областью для дальнейших научных исследований, что позволит улучшить имеющиеся на сегодняшний день методы профилактики и лечения.

Проблемы диагностики эндометриоза

Клиническая диагностика эндометриоза представляет определенные трудности, наиболее часто пациентки жалуются на дисменорею, боль в спине и ХТБ, которая связана с заполнением мочевого пузыря или дефекацией, что может имитировать симптомы других заболеваний и приводить к ошибочному диагнозу [17]. Было проведено большое количество исследований, направленных на поиск биохимических маркеров, которые могли бы облегчить неинвазивную диагностику эндометриоза, но эти попытки не увенчались успехом [18–20]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование рекомендуется выполнять в качестве первичной инструментальной диагностики эндометриоза, его чувствительность в среднем составляет 91% [21]. Лучшими из неинвазивных методов исследования диагностическими способностями обладает магнитно-резонансная томография (МРТ), однако обнаружение поверхностных перитонеальных очагов эндометриоза не представляется возможным ввиду недостаточной визуализирующей способности [19, 22, 23]. МРТ с чувствительностью 95% удовлетворяет критериям для вагинального и ректосигмоидного эндометриоза. МРТ малого таза не рекомендуется для рутинной диагностики эндометриоза и должна проводиться с целью оценки степени глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеочника [21]. «Золотым стандартом» диагностики эндометриоза по-прежнему остается лапароскопия, которая позволяет визуально обнаружить очаг поражения и взять материал для прижизненного гистологического исследования [17]. Лапароскопия должна быть предложена в следующих ситуациях: когда для пациентки приоритетным является наступление беременности; при наличии болевого синдрома и отсутствии эффекта от консервативного лечения [21].

После подтверждения диагноза стадия и степень эндометриоза устанавливаются на основании всемирно принятой классификации, предложенной в 1979 г. Американским обществом фертильности, которая включает 4 стадии и основывается на подсчете общей площади поражения в баллах [23, 24]. Однако отмечается слабая корреляция между морфологической стадией заболевания и выраженностью болевого синдрома [25]. Расположение эктопических очагов эндометрия может сильно варьировать у разных пациенток, в основном они располагаются на брюшине, но также нередко встречаются поражения органов, включая яичники, влагалище, тонкую и толстую кишку [26]. Пациентки

наиболее часто испытывают болевой синдром со стороны репродуктивных органов, но также он может исходить от органов, которые находятся в непосредственной близости, таких как кишечник и мочевого пузыря. Таким образом, у пациенток с эндометриозом может наблюдаться обширная клиническая картина, включая симптомы поражения всех органов малого таза. Важно вовремя диагностировать заболевание и не допустить устойчивой хронизации процесса.

Механизмы, лежащие в основе болевого синдрома при эндометриозе

Большинство исследований механизмов, лежащих в основе болевого синдрома при эндометриозе, были сосредоточены на морфологическом компоненте, который вызывал механическое раздражение. Морфологический компонент определенно имеет значение в механизме болевого синдрома, однако удаление участков эндометрия не во всех случаях обеспечивает его исчезновение [5]. Кроме того, практически отсутствует связь между стадией эндометриоза и силой болевых ощущений [27]. Это указывает на наличие дополнительных механизмов возникновения болевого синдрома. По данным наиболее современных исследований предполагается, что патогенез боли при эндометриозе заключается в наличии циклического кровотечения из экстралинейных участков эндометрия с последующим воспалением, а в дальнейшем провоспалительные реакции приводят к патологическому изменению ноцицептивных путей [28–30].

Воспаление

Распад и удаление эндометрия из матки во время менструации является гормонально регулируемым процессом, который запускается в ответ на падение концентрации эстрогена и прогестерона, данный механизм необходим для развития нового эндометрия [31]. В процесс распада вовлечено большое количество иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры, которые обеспечивают апоптоз клеток эндометрия. Во время апоптоза высвобождается большое количество продуктов распада, включая железо, активные формы кислорода, простагландины, а также молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением [32]. При ретроградной менструации фрагменты эндометрия присоединяются к брюшине, где они сохраняют свою функцию, экспрессируют эстрогенные рецепторы и подвергаются циклическим воздействиям [33]. Циклическое кровотечение, которое в норме возникает в матке во время менструации, может обнаруживаться в брюшной полости, в месте локализации очагов эндометриоза [34]. Это приводит к активации иммунных реакций [32]. Иммунный ответ проявляется в виде повышения количества воспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, нейтрофилов и простагландинов [35]. Из них простагландин E₂ (ПГЕ₂), фактор некроза опухоли α , фактор роста нервов, интерлейкины 8 и 1 β были обнаружены в больших количествах в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, которые предъявляли жалобы на ХТБ [36, 37]. Необходимо отметить, что все вышеуказанные медиаторы способны раздражать нервные окончания и являться одной из причин формирования болевого синдрома [38].

Активные формы кислорода индуцируют окислительную модификацию белков и поэтому в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом были обнаружены повышенные концентрации маркеров белкового окислительного стресса [39]. Было установлено, что включение антиоксидантов (витамины E и C) в терапию больных эндометриозом уменьшало выраженность болевых ощу-

ний по сравнению с плацебо после 8 нед терапии, а также было зарегистрировано снижение концентрации воспалительных маркеров в перитонеальной жидкости [40]. K. Ray и соавт., а затем и K. Wright и соавт. высказали предположение, что продукты окисления белков вызывают активацию ноцицепторов и тем самым способствуют возникновению болевого синдрома при эндометриозе, однако основной механизм остается неясным [41, 42].

Таким образом, длительное воздействие провоспалительных медиаторов активирует и сенсибилизирует чувствительные нервные окончания, присутствующие в очагах эндометриоза. Циклический характер воспаления, обусловленный менструальным циклом, может усиливать болевые ощущения во время менструации, однако боль, которая не связана с циклом, также сохраняется, что говорит о вовлечении иных механизмов.

Нейроангиогенез

Болевой синдром напрямую связан с наличием сенсорных путей, а очаги эндометриоза обычно не имеют иннервации. Чтобы очаги эндометриоза могли индуцировать болевой синдром, они должны пройти процесс нейроангиогенеза. Ряд исследований показал, что, как только фрагменты эндометрия присоединяются к брюшине, они сразу же подвергаются процессу нейроангиогенеза [43]. Нейроангиогенез регулируется эстрогенами и иммунокомпетентными клетками, включая макрофаги, которые являются важным источником фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста нервов, экспрессия которых увеличивается при эндометриозе [44]. Макрофаги усугубляют местное воспаление, способствуя росту внематочных очагов эндометрия, так как принимают непосредственное участие в ангиогенезе, высвобождая хемокины и цитокины.

N. Tokushige и соавт. обнаружили повышенную плотность мелких немиелинизированных нервных волокон (сенсорных афферентов, симпатических и парасимпатических эфферентов) у пациенток с эндометриозом [45]. Подавляющее большинство этих волокон были идентифицированы как сенсорные афференты, которые обычно берут на себя функцию ноцицепторов и могут принимать непосредственное участие в формировании ХТБ при эндометриозе. S. McAllister и соавт. провели исследование на мышах, в котором осуществили раннее удаление очагов эндометриоза (до формирования нервных волокон) и получили регресс гиперчувствительности, что еще раз доказывает важность нейроангиогенеза в формировании ХТБ [46].

Также было высказано предположение, что дисбаланс между активацией антиноцицептивных и проноцицептивных ионных каналов в нейронах очагов эндометриоза является возможным механизмом патофизиологии болевого синдрома [47]. Такой дисбаланс ионов также может лежать в основе другой висцеральной боли [48].

Нейрогенное воспаление

Воспаление брюшины в очагах локализации эндометриоза вызывает высвобождение продуктов деградации тканей, включая активные формы кислорода, ПГЕ₂, а также вызывает снижение pH, что приводит к непосредственному раздражению ноцицепторов, расположенных в очагах поражения. Возбуждение ноцицепторов приводит к дальнейшему высвобождению провоспалительных веществ, тем самым формируя «порочный круг», называемый нейрогенным воспалением [49]. Хроническую форму такое воспаление приобретает за счет постоянного вовлечения тучных клеток при активации сенсорных афферентных нервов, которые в

свою очередь высвобождают фактор некроза опухоли, фактор роста нервов, ПГЕ₂, а также различные интерлейкины. В ряде других хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и интерстициальный цистит, нейрогенное воспаление также рассматривается как один из ведущих механизмов формирования болевого синдрома [50].

Сенсибилизация периферических нейронов

Периферические сенсорные нейроны обладают высокой пластичностью, что позволяет им переходить в более сенсибилизированное состояние. В норме сенсибилизация периферических нейронов приводит к снижению болевого порога при наличии какого-либо повреждения, данный механизм обеспечивает защиту от дальнейшей травматизации тканей [51]. Однако если воспалительный процесс сохраняется длительно, как в случае эндометриоза, происходит дезадаптация к исходным сенсибилизирующим стимулам, после чего ноцицепторы могут стать хронически гиперчувствительными и болевые ощущения будут сохраняться даже после морфологического разрешения воспаления [28]. Таким образом, сенсибилизацию периферических нейронов можно рассматривать как важный компонент хронического болевого синдрома при эндометриозе.

Центральная сенсибилизация

Имеются данные о том, что хроническая гиперчувствительность периферических афферентов индуцирует изменения в сигналах центральной нервной системы, вызывая долгосрочные дефекты в процессе обработки боли [52]. Центральная сенсибилизация индуцируется и поддерживается периферической сенсибилизацией, в результате чего боль длительно сохраняется даже после разрешения патологического процесса. Этот механизм является особенно важным для эндометриоза, так как многие женщины испытывают болевые ощущения, несмотря на лечение и удаление очагов поражения [6]. Соответственно, нарушение обработки боли в центральной нервной системе может объяснить сохранение болевого синдрома у женщин после лечения эндометриоза, а также несоответствие болевых ощущений морфологическим проявлениям заболевания [53], поскольку задержка между началом болевого синдрома и диагностикой эндометриоза составляет от 8 до 12 лет [49]. Этого времени может быть достаточно для индукции центральной сенсибилизации. В эксперименте было подтверждено, что раннее удаление очагов поражения вызывает регресс боли [46]. Однако мы не нашли похожих данных, полученных при участии реальных пациентов, что требует проведения дальнейших исследований.

Межорганная сенсибилизация

Женщины с эндометриозом имеют высокий уровень коморбидности с другими хроническими заболеваниями, связанными с периферическими и центральными дефектами в обработке боли, к ним относятся фибромиалгия, головная боль, синдром гиперактивного мочевого пузыря и синдром раздраженного кишечника [7]. Имеется множество экспериментальных данных, посвященных изучению межорганной сенсибилизации органов малого таза: мочевого пузыря и толстой кишки, влагалища и толстой кишки, мочевого пузыря и матки. Есть исследования, касаемые напрямую эндометриоза, в которых показано, что аномальный рост тканей эндометрия вызывал гипералгезию влагалища у крысы, а также усиление боли в модели мочекаменной болезни и учащение мочеиспускания [54–59].

Точные механизмы возникновения межорганной сенсибилизации до сих пор остаются малоизученными, однако считается, что она становится возможной, когда висцеральные афференты сходятся в близкорасположенные участки спинного мозга, тем самым обеспечивая передачу болевых импульсов соседним клеткам [55].

Заключение

Эндометриоз по-прежнему является важной и актуальной проблемой в гинекологии, так как имеет широкую распространенность среди популяции и представляет значительные трудности для диагностики и лечения. ХТБ – основная жалоба пациенток с эндометриозом, которая доставляет наибольший дискомфорт и оказывает сильное влияние на качество жизни. На сегодняшний день основным общепринятым критерием тяжести болевого синдрома является объем пораженной ткани, но наиболее часто он не соответствует реальным болевым ощущениям пациенток. В данном обзоре литературы мы выделили и сопоставили основные патофизиологические механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе, которые помогают ответить на некоторые актуальные вопросы. Нами были отмечены 6 механизмов, которые последовательно активируют и усиливают действие друг друга, приводя к формированию стойкого болевого синдрома. В описанных нами патофизиологических механизмах по-прежнему имеются пробелы, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Понимание патофизиологии боли при эндометриозе поможет расширить спектр лечебных мероприятий, которые будут направлены на каждое звено патологического процесса.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллекттива. Оставлять ли данную формулировку авторов?

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the team of authors.

Литература/References

1. Simoons S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):395-404. DOI:10.1093/humupd/dmm010
2. Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., и др. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология*. 2021;23(2):184-9 [Gerasimov AM, Malyskhina AI, Kuligina MV, et al. Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients. *Gynecology*. 2021;23(2):184-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200783

3. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study. *Part 1. BJOG*. 2008;115(11):1382-91. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
4. Carranco RC, Zomer MT, Berg CF, et al. Peritoneal retraction pocket defects and their important relationship with pelvic pain and endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(2):168-9. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.020
5. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2004;82(4):878-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.03.046
6. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1285-92. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
7. Surrey ES, Soliman AM, Johnson SJ, et al. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1114-23. DOI:10.1089/jwh.2017.6432
8. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. *Гинекология*. 2021. 23(2):117-24 [Radzinskii VE, Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy. *Gynecology*. 2021.23(2):117-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200741
9. 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.
10. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151-4.
11. 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, Adamyan LV, Stepanian AA, et al. Cellular and molecular factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis in women (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(6):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182406122
12. O DF, Roskams T, Van den Eynde K, et al. The presence of endometrial cells in peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2):242-51. DOI:10.1177/1933719116653677
13. Tal A, Tal R, Pluchino N, Taylor HS. Endometrial cells contribute to preexisting endometriosis lesions in a mouse model of retrograde menstruation. *Biol Reprod*. 2019;100(6):1453-60. DOI:10.1093/biolre/ioz039
14. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health*. 2018;15(1):82. DOI:10.1186/s12978-018-0506-7
15. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
16. 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
17. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752. DOI:10.1136/bmj.g1752
18. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, et al. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD012281. DOI:10.1002/14651858.CD012281
19. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82. DOI:10.1038/s41574-019-0245-z
20. Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., Федоров А.А. Неинвазивные маркеры эндометриоза и динамика их уровня на фоне гормональной терапии. *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):77-81 [Belan VE, Orlova SA, Titchenko YuP, Fedorov AA. Noninvasive markers of endometriosis and their dynamics during hormone therapy. *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(5):77-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182405177
21. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2020 [Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YS, et al. Endometriosis. Federal clinical guidelines for the management of patients. Moscow, 2020 (in Russian)].
22. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):586-95. DOI:10.1002/uog.18961
23. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
24. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril*. 1979;32(6):633-4.
25. Hsu AL, Sinaii N, Segars J, et al. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):223-30. DOI:10.1097/AOG.0b013e318223fed0
26. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.05.042
27. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71. DOI:10.1093/humrep/del339
28. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209:8-13. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
29. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50-60. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006
30. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res*. 2019; 12:1447-56. DOI:10.2147/JPR.S197667
31. Berbic M, Fraser IS. Immunology of normal and abnormal menstruation. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(4):387-95. DOI:10.2217/whe.13.32
32. Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):270-6. DOI:10.1016/j.tips.2015.03.004
33. Burney RO, Lathi RB. Menstrual bleeding from an endometriotic lesion. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1926-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.08.125
34. Masuda H, Schwab KE, Filby CE, et al. Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(1):3-13. DOI:10.1016/j.rbmo.2021.04.008
35. Králíčková M, Vetráček V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med*. 2015;3(11):153. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08
36. Scholl B, Bersinger NA, Kuhn A, Mueller MD. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(11):701-6. DOI:10.3109/09513590903159680
37. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 2002;17(2):426-31. DOI:10.1093/humrep/17.2.426
38. Liang Y, Xie H, Wu J, et al. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):122. DOI:10.1186/s12958-018-0441-z
39. Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod*. 2015;30(1):49-60. DOI:10.1093/humrep/deu290

40. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, et al. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013;161(3):189-95. DOI:10.1016/j.trsl.2012.05.001
41. Ray K, Fahrman J, Mitchell B, et al. Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain*. 2015;156(3):528-39. DOI:10.1097/01.j.pain.0000460321.72396.88
42. Wright KR, Mitchell B, Santanam N. Redox regulation of microRNAs in endometriosis-associated pain. *Redox Biol*. 2017;12:956-66. DOI:10.1016/j.redox.2017.04.037
43. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:163-82. DOI:10.1146/annurev-physiol-012110-142158
44. Greaves E, Collins F, Esnal-Zufiaurre A, et al. Estrogen receptor (ER) agonists differentially regulate neuroangiogenesis in peritoneal endometriosis via the repellent factor SLIT3. *Endocrinology*. 2014;155(10):4015-26. DOI:10.1210/en.2014-1086
45. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2006;21(3):782-7. DOI:10.1093/humrep/dei368
46. McAllister SL, Dmitrieva N, Berkley KJ. Sprouted innervation into uterine transplants contributes to the development of hyperalgesia in a rat model of endometriosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31758. DOI:10.1371/journal.pone.0031758
47. Arnold J, Barcena de Arellano ML, Rüster C, et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):132-41. DOI:10.1016/j.bbi.2011.08.004
48. Sadeghi M, Erickson A, Castro J, et al. Contribution of membrane receptor signalling to chronic visceral pain. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;98:10-23. DOI:10.1016/j.biocel.2018.02.017
49. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823. DOI:10.3389/fncel.2020.590823
50. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):37-51. DOI:10.1093/emph/eow001
51. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543-59. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000831
52. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:261-84. DOI:10.1146/annurev-physiol-020518-114525
53. Li T, Mamillapalli R, Ding S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod*. 2018;99(2):349-59. DOI:10.1093/biolre/iory035
54. Grundy L, Harrington AM, Castro J, et al. Chronic linacotide treatment reduces colitis-induced neuroplasticity and reverses persistent bladder dysfunction. *JCI Insight*. 2018;3(19):e121841. DOI:10.1172/jci.insight.121841
55. Ge P, Ren J, Harrington AM, et al. Linacotide treatment reduces endometriosis-associated vaginal hyperalgesia and mechanical allodynia through viscerovisceral cross-talk. *Pain*. 2019;160(11):2566-79. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001657
56. Winnard KP, Dmitrieva N, Berkley KJ. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(6):1592-601. DOI:10.1152/ajpregu.00455.2006
57. Berkley KJ, McAllister SL, Accius BE, Winnard KP. Endometriosis-induced vaginal hyperalgesia in the rat: effect of ovariectomy, ovariectomy, and estradiol replacement. *Pain*. 2007;132(1):150-9. DOI:10.1016/j.pain.2007.09.022
58. Giamberardino MA, Berkley KJ, Affaitati G, et al. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. *Pain*. 2002;95(3):247-57. DOI:10.1016/S0304-3959(01)00405-5
59. Berkley KJ. A life of pelvic pain. *Physiol Behav*. 2005;86(3):272-80. DOI:10.1016/j.physbeh.2005.08.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022

Недостаточный рост плода: задержка роста или малый для данного гестационного срока? Что известно о диагностике, профилактике и лечении

Ю.Э. Доброхотова¹, П.А. Кузнецов¹, Л.С. Джохадзе^{1,2}, В.В. Шамугия³, О.М. Кравцова^{✉1,4}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведены результаты анализа данных современной литературы относительно разницы между истинной задержкой роста плода и маловесным для гестационного срока плодом, приведены критерии диагностики, исторический взгляд на проблему и современные классификации состояний. Кроме того, обобщена информация о возможных этиологии и патогенезе задержки роста плода. Собраны сведения о методах диагностики, расставлены акценты на ключевых показателях доплерометрии и кардиотокографии. Согласно последним данным, тактика ведения пациенток меняется в зависимости от срока гестации, существенны различия между ранней и поздней задержкой роста плода. Также мы попытались собрать информацию о возможных методах профилактики и лечения задержки роста плода. В анализ включены данные клинических рекомендаций РООГ по преэклампсии и задержке роста плода. Проанализированная информация показала, что, несмотря на разработанные на сегодняшний день алгоритмы ведения данной категории пациенток, проблема задержки роста плода имеет много нерешенных задач и большой потенциал для дальнейших исследований.

Ключевые слова: задержка роста плода, маловесный для данного срока гестации плод, кардиотокография, доплерометрия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шамугия В.В., Кравцова О.М. Недостаточный рост плода: задержка роста или малый для данного гестационного срока? Что известно о диагностике, профилактике и лечении. Гинекология. 2022;24(1):24–29. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201360

REVIEW

Insufficient fetal growth: fetal growth restriction or small for gestational age fetus? The difference between these conditions, what is known about diagnosis, prevention and treatment: A review

Yulia E. Dobrokhotova¹, Pavel A. Kuznetsov¹, Lela S. Dzhokhadze^{1,2}, Valerian V. Shamugia³, Olga M. Kravtsova^{✉1,4}

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

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

³Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Muhin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The difference between the fetal growth restriction and the small-for-gestational-age fetus was analyzed in this article. The article describes the most complete definition of the fetal growth restriction according to ultrasound data. Information about possible etiology and pathogenesis of the fetal growth restriction, the modern classification of this condition was also summarized in the article. We provide classifications which were used in Russia and all over the world earlier. The article contains information about possible methods of diagnosing the fetal growth restriction with accents on key indicators of dopplerometry and cardiotocography. According to the latest data, the management of patients changes depending on the gestation period. There are significant differences between early and late fetal growth restriction. Furthermore, we tried to research universal methods of prevention and treatment of the fetal growth restriction. We also included data from Russian Society of obstetricians and gynecologists guidelines. The analyzed information shows that the problem of the fetal growth restriction has many unsolved problems and great potential for the further research.

Keywords: the fetal growth restriction, the small-for-gestational-age fetus, cardiotocography, doppler study

For citation: Dobrokhotova YE, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Shamugia VV, Kravtsova OM. Insufficient fetal growth: fetal growth restriction or small for gestational age fetus? The difference between these conditions, what is known about diagnosis, prevention and treatment: A review. Gynecology. 2022;24(1):24–29. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201360

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кравцова Ольга Михайловна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина». E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

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

Кузнецов Павел Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

✉ **Olga M. Kravtsova** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Mukhin City Clinical Hospital. E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

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

Pavel A. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

Введение

Рост плода – интегральный показатель его общего состояния. Именно поэтому отклонения от нормативных показателей могут оказаться проявлением многих патологических процессов, а также служить независимым фактором риска неблагоприятного завершения беременности. Размеры плода определяют путем ультразвуковой оценки окружности и бипариетального размера головы, окружности живота, длины бедренной кости и/или выведения предполагаемой массы плода, рассчитанной по различным формулам [1]. Плод считается маловесным для данного гестационного срока, если его предполагаемая масса по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ниже 10-го перцентиля. В отличие от истинной задержки роста плода (ЗРП) для маловесных плодов нет такой четкой связи с неблагоприятными перинатальными исходами и отдаленными последствиями. Во многих случаях малая масса при рождении является характерной для данной этнической группы, региона проживания или просто наследственной особенностью. А вот дети, которые родились с истинной задержкой роста, во взрослом состоянии чаще страдают ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, синдромом инсулинорезистентности или синдромом Х [2].

Фетометрия

Различить задержку роста и маловесность плода для данного срока гестации при предполагаемой массе ниже 10-го перцентиля мы можем при динамической оценке роста плода и по показателям доплерометрии. Важным критерием является низкая скорость прибавки массы тела. Этот показатель мы можем оценить только в динамике между последовательными УЗИ, где разница в окружности живота или, чаще, предполагаемой массы плода составляет более 50 перцентилей [3]. Существуют и индивидуальные таблицы роста, которые корректируются с учетом индекса массы тела матери, ее возраста, паритета родов, этнической принадлежности, а также пола плода [1]. Важно отметить, что слишком частые динамические фетометрии могут приводить к ложному выводу об отсутствии роста. Оптимальным промежутком между двумя исследованиями с оценкой роста плода являются 2 нед [4, 5].

Допплерометрия

Один из основных критериев диагностики задержки роста плода – доплерометрия, поскольку данное исследование указывает на непосредственные нарушения в маточно-плацентарном кровотоке. Отсутствие физиологической трансформации маточных артерий из высокорезистентных сосудов в низкорезистентные выражается в неадекватной трофобластической инвазии спиральных артерий. Проявлением нарушения трансформации служит сохранение высокого пульсационного индекса в маточных артериях (выше 95-го перцентиля), что может быть ранним маркером плацентарной недостаточности и при нормальном кровотоке в артерии пуповины требует динамического контроля [6].

Постепенное увеличение пульсационного индекса в артерии пуповины за счет снижения диастолического компонента соответствует прогрессирующему уменьшению

площади поверхности плаценты, необходимой для обмена газов и питательными веществами, развитию недостаточности сосудов плаценты. По мере прогрессирования патологического процесса снижается диастолический компонент кровотока, что в терминальной стадии приводит к полному отсутствию диастолического кровотока в артерии пуповины (т.е. кровь движется в сторону плаценты только в систолу) или даже к обратному току крови в диастолу (нулевой/реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины) [7]. Снижение пульсационного индекса в средней мозговой артерии плода происходит в результате расширения сосудов, что является ответной гемодинамической реакцией на гипоксию плода. Кроме того, происходит перераспределение кровотока в пользу коронарных артерий и надпочечников [8]. Изменение скорости тока крови в венозном протоке связано, вероятно, с повышением притока крови к сердцу как попытка компенсации крайней нехватки кислорода. Возможно, нулевой и реверсный кровоток в венозном протоке ассоциированы с высоким сосудистым сопротивлением плаценты и/или прямым влиянием ацидемии плода и на функцию клеток миокарда. Изменения в профиле кровотока в венозном протоке, как правило, расценивают как критические нарушения кровотока. Сочетания малой массы для срока и нарушения кровотока в пуповине по данным доплерометрии достаточно для постановки диагноза ЗРП.

Биохимические маркеры

Биохимические плацентарные маркеры играют одну из ведущих ролей при первом скрининге, когда они помогают определить риски преэклампсии (ПЭ) и ЗРП во время беременности. Сывороточный ассоциированный с беременностью белок А (PAPP-A), плацентарный фактор роста (PlGF) продуцируются трофобластом, и их сниженная концентрация в сыворотке крови матери отражает нарушение процесса плацентации. Также интересным и перспективным маркером считается определение соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и PlGF. Этот показатель изменяется незадолго до развития ПЭ и может использоваться для дифференциальной диагностики ПЭ и других состояний. Соотношение <38 исключает развитие ПЭ в течение 7 дней. При сроке беременности меньше 34 нед $sFlt-1/PlGF > 85$, а при сроке больше 34 нед соотношение $sFlt-1/PlGF > 110$ указывает, наоборот, на высокую вероятность развития ПЭ. Однако данный метод малодоступен, и указанные показатели меняются в зависимости от лаборатории [9, 10]. Более того, ряд исследований демонстрирует, что sFlt-1/PlGF можно использовать в качестве дифференциальной диагностики между маловесным плодом и ЗРП [11], но в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют убедительные интервенционные клинические испытания, мы не можем рекомендовать этот тест как дополнение к УЗИ.

Определение

Таким образом, ЗРП – это сочетание предполагаемой массы плода/окружности живота ниже 10-го перцентиля с маловодием, патологическим кровотоком в артерии пуповины по данным доплерометрии и/или низкой скорости прибавки

Джохадзе Лела Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог ГБУЗ ГКБ №24. E-mail: anton-b1@mail.ru

Шамугия Валериан Валерианович – зав. отд.-нием антенатальной охраны плода ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». E-mail: opdveresaeva@yandex.ru

Lela S. Dzhokhadze – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №24. E-mail: anton-b1@mail.ru

Valerian V. Shamugia – Department Head, Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: opdveresaeva@yandex.ru

массы тела и/или предполагаемая масса плода ниже 3-го перцентиля [1, 4].

В одном из исследований, включавшем 1116 плодов с предполагаемой массой меньше 10-го перцентиля, все зарегистрированные 8 летальных исходов наступили среди 826 плодов с предполагаемой массой меньше 3-го перцентиля, т.е. плоды, масса которых находится в границах от 3 до 10-го перцентилей, требуют только динамического контроля, и при нормальных показателях доплерометрии и отсутствии маловодия беременность можно пролонгировать до доношенного срока. При массе же менее 3-го перцентиля с высокой долей вероятности встанет вопрос о досрочном родоразрешении [12].

Маловодие является одним из осложнений ЗРП. Предполагаемый механизм развития маловодия заключается в снижении выделяемой плодом мочи из-за вызванного гипоксией перераспределения кровотока в пользу жизненно важных органов [13]. Маловодие в сочетании с предполагаемой массой плода меньше 3-го перцентиля в значительной степени повышает риски наступления неблагоприятного исхода [12]. Значительная доля (примерно от 15 до 80%) плодов с задержкой роста не имеют малого количества околоплодных вод. Связь маловодия с плацентарной недостаточностью мы можем предполагать, лишь когда убедимся, что у пациентки нет преждевременного разрыва плодных оболочек и врожденных пороков развития мочеполовой системы [14].

Биофизический профиль

Помимо доплерометрии и оценки динамики роста плода для оценки функционального состояния ранее широко использовали биофизический профиль плода. В комплексную оценку биофизического профиля входят общая оценка тонуса плода, его шевелений, дыхательных движений, объема околоплодных вод и реактивности сердечного ритма [1]. Снижение двигательной активности плода в сочетании с изменениями кровотока в венозном протоке может свидетельствовать о наличии ацидоза. Однако в настоящее время этот метод используют реже в силу его длительности и плохой воспроизводимости. Соответственно, оценку биофизического профиля плода можно рассматривать лишь в качестве дополнения к доплерометрическому методу.

Двигательная активность плода – очень важный показатель его состояния. Уменьшение числа шевелений плода, особенно при наличии ЗРП, требует немедленного обращения к врачу и оценки кардиотокографии (КТГ) и доплерометрических показателей. Пациенткам с ЗРП обязательно следует рекомендовать контроль шевелений плода и ведение дневника.

Компьютерный анализ КТГ, в отличие от традиционного нестрессового теста, позволяет оценивать такой параметр сердечного ритма плода, как кратковременная вариабельность (Short term variation, STV). Этот показатель с высокой степенью достоверности может прогнозировать ацидемию плода во время беременности, связанную с хронической плацентарной недостаточностью. Кроме того, STV можно оценивать с 26 нед, в то время как нестрессовый тест легитимен только с 32–33 нед беременности. Было показано, что STV менее 3,5 у плодов с ЗРП прогнозирует ацидоз при рождении со специфичностью 86%, при этом негативная прогностическая ценность составила 79% [15]. Пороговые значения STV для разных сроков беременности неодинаковы. В 26–28+6 нед таким значением будет $STV > 2,6$ мс, в 29–31+6 нед $STV > 3,0$ мс, в 32–33+6 нед беременности $STV > 3,5$ мс, на сроках гестации ≥ 34 нед $STV > 4,5$ мс [4].

Этиология

ЗРП – состояние, которое развивается примерно у 5–10% беременных [16]. Причины, приводящие к ЗРП, можно объединить в 4 группы: плацентарные, материнские, плодовые, генетические. Все они в конечном счете заканчиваются снижением маточно-плацентарной перфузии и нарушают питание плода [17, 18]. Маточно-плацентарные факторы: плацентарная недостаточность с неполноценной инвазией трофобласта, оболочечное прикрепление пуповины, опухоли, инфаркты и отслойка плаценты. К материнским факторам можно отнести артериальную гипертензию во время беременности, злоупотребление алкоголем, наркотиками, курение, употребление препаратов с эмбрио-/фетотоксическим действием (например, использование β -блокаторов в качестве антигипертензивной терапии во время беременности может привести к ЗРП (относительный риск 1,36, 95% доверительный интервал 1,02–1,82) [19], материнский возраст старше 35 лет, нарушение жирового обмена или дефицит массы тела, низкий социально-экономический статус беременной. Кроме того, можно отдельно выделить гипоксемию матери в результате хронических респираторных заболеваний, хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета с сосудистыми осложнениями, цианотических пороков сердца, гематологических заболеваний, системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома. Получены данные о том, что перенесенная во время беременности коронавирусная инфекция в 10% случаев может привести к задержке роста плода [20]. Однако данные о перинатальных исходах в результате инфекции, приобретенной на ранних сроках беременности, ограничены, и любое состояние, приводящее к длительной гипоксемии матери, подвергает плод риску задержки роста. Возможные плодовые факторы: внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная, токсоплазмоз, краснуха, ветряная оспа), хромосомные аномалии и врожденные пороки развития, многоплодная беременность [17].

Классификация

Раньше в России широко использовалась терминология симметричной и асимметричной формы ЗРП. Симметричная характеризовалась пропорциональным уменьшением всех фетометрических показателей (головки, живота, длины бедра) и была ассоциирована преимущественно с наследственными и хромосомными нарушениями. При асимметричной форме размеры головки и бедра оставались нормальными, но отмечалось отставание размеров живота, и такая форма была, как правило, обусловлена плацентарной недостаточностью [21]. Сейчас использование этой терминологии не рекомендовано, поскольку она не дает дополнительной информации относительно прогноза.

При оценке соответствия размеров плода нормативам нужно для начала определиться, какие номограммы использовать в качестве ориентира. В нашей стране наибольшее распространение получили номограммы, разработанные под руководством В.Н. Демидова (1981), а также М.В. Медведева и соавт. (1988). На основании результатов фетометрии степень ЗРП определялась в соответствии со степенью тяжести плацентарной недостаточности: 1-я степень – задержка роста плода на 2 нед, 2-я – задержка на 3–4 нед, 3-я – задержка более чем на 4 нед [22]. Из нормативных показателей, разработанных зарубежными исследователями и наиболее часто включаемых в акушерские программы ультразвуковых диагностических приборов, хорошо известны нормативы F. Hadlock и соавт. (1984).

В настоящее время большинство авторов отдает предпочтение критериям Delphi, которые отражены и в россий-

ских клинических рекомендациях 2021 г. по недостаточно-му росту плода [4]. Данный протокол определяет 2 формы ЗРП, раннюю и позднюю, до и после 32 нед соответственно. Формы различаются между собой как по клинической картине, так и по ультразвуковым и патологическим признакам [1]. Стоит упомянуть и многоцентровой много-национальный демографический проект The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21), который включил в себя 8 географических регионов (Бразилию, Индию, Италию, Китай, Кению, Оман, Великобританию и США) и был направлен на разработку стандартов роста как плода, так и новорожденного. Новые международные стандарты включают рост плода, оцениваемый с помощью клинических и ультразвуковых измерений, послеродовой рост доношенных и недоношенных детей в возрасте до 2 лет, взаимосвязь между массой при рождении, длиной и окружностью головы, гестационным возрастом и перинатальными исходами. Поскольку в рамках проекта были отобраны здоровые группы без явных факторов риска ограничения внутриутробного роста, эти стандарты описывают то, как должны расти все плоды и новорожденные [23].

Ранняя ЗРП

Ранняя ЗРП преимущественно связана с нарушением кровоснабжения плаценты, аномальной трансформацией спиральных артерий матки, патологическими особенностями ворсинок плаценты, мультифокальными инфарктами [24]. Хроническая ишемия ворсинок плаценты ухудшает секрецию PlGF и приводит к чрезмерному высвобождению sFlt-1 синдициальными узелками. Это проявляется в виде увеличения соотношения sFlt-1/PlGF, что характерно для высокого риска развития ПЭ, а также, вероятно, и ранней ЗРП [11]. Интересно, что при доплерометрии наиболее ранние изменения затрагивают обычно среднюю мозговую артерию. Отмечается зависимость между снижением пульсационного индекса средней мозговой артерии и неблагоприятным краткосрочным исходом у новорожденных, а также неврологическими нарушениями у детей в первые 2 года жизни [25]. Скорость изменения кровотока в артериях пуповины от высоко- до низкорезистентной отражает скорость ухудшения состояния плода. Поздние изменения при ранней ЗРП могут сопровождаться тяжелой плацентарной недостаточностью. При доплерографическом исследовании она выражается в виде низкой скорости кровотока в артерии пуповины, нулевым или реверсным кровотоком в венозном протоке. Эти изменения предшествуют или проходят параллельно с низким значением STV, появлением децелераций по данным КТГ, нарушениями биофизического профиля.

Тактика ведения при ранней ЗРП

На данный момент эффективной терапии ранней ЗРП не существует. Однако, учитывая взаимосвязь нарушения процесса плацентации еще и с развитием ПЭ, профилактика последней может снижать риски ранней ЗРП и пролонгировать беременность у данной когорты пациенток. А, как известно, единственным доказанным методом профилактики ПЭ является прием 150 мг ацетилсалициловой кислоты на ночь с 12-й по 36-ю нед беременности [9, 26]. Своевременное применение глюкокортикостероидов (профилактика респираторного дистресс-синдрома у плода) и раствора сульфата магния (нейропротекция плода), перевод в стационар третьего уровня и рассмотрение наиболее безопасного метода родоразрешения являются основной акушерской помощью при ранней ЗРП [27], но в конечном

счете, для того чтобы предотвратить тяжелые последствия гипоксии и ацидоза, единственным надежным методом лечения остается своевременное родоразрешение. Причем предпочтительным в случае патологического STV по данным КТГ, нулевого или реверсного конечно-диастолического кровотока по данным доплерометрии, показаний со стороны матери будет кесарево сечение. Что касается профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, то ее проводят до 34 нед беременности при ухудшении состояния плода. Эффективность курса глюкокортикостероидов сохраняется приблизительно 7 дней, поэтому проведение курса профилактически всем без исключения пациенткам с ЗРП не может являться обоснованной мерой. К нему следует прибегать только в случае реальных предположений о вероятном родоразрешении в ближайшие 7 дней. Интересно, что Королевский колледж акушеров и гинекологов (Великобритания) при наличии ЗРП рекомендует профилактику глюкокортикостероидами до 35+6 нед беременности [28]. При этом следует отметить, что у недоношенных детей, рожденных с ЗРП, из-за малого размера плаценты снижен метаболизм глюкокортикостероидов, в то время как уровень эндогенных кортикостероидов остается высоким. Это может привести к дальнейшему повреждению головного мозга и препятствовать миелинизации. Однако на данный момент не было проведено ни одного рандомизированного исследования, в котором бы сопоставили благоприятное влияние глюкокортикостероидов на плод при обычных преждевременных родах и в случае родов с задержкой роста [29].

Поздняя ЗРП, тактика ведения

Поздняя ЗРП характеризуется более легкими и неспецифическими изменениями плаценты, поэтому каких-либо существенных нарушений по данным доплерометрии мы, как правило, не наблюдаем [30]. В некоторых исследованиях была обнаружена связь между снижением пульсационного индекса средней мозговой артерии или изменения его соотношения с пульсационным индексом пупочной артерии и неблагоприятным перинатальным исходом: антенатальной гибелью плода [31], высоким риском нарушения развития нервной системы при рождении и в возрасте 2 лет [32]. Считается, что оценка соотношения пульсационных индексов средней мозговой и пупочной артерий может помочь обнаружить более тонкие изменения между перфузией плаценты и головного мозга, которые могут быть не определены при измерении только одного параметра. При нормальном течении беременности это соотношение больше 1. Оно снижается, если происходит перераспределение кровотока в пользу головного мозга плода. Для поздней ЗРП характерны следующие биофизические изменения: уменьшение количества околоплодных вод, отсутствие реактивности сердечного ритма плода по данным КТГ [33]. Если говорить об оптимальных сроках и методах родоразрешения при подозрении на позднюю ЗРП, то четких рекомендаций на данный момент не разработано. Эксперты считают, что если пульсационный индекс артерии пуповины выше 95-го перцентиля, то родоразрешение следует рассматривать на сроке беременности 36–37+6 нед [34]. При наличии признаков перераспределения мозгового кровотока родоразрешать пациентку рекомендуется в 38–38+6 нед беременности [35]. Рутинное кесарево сечение пациентке с поздней ЗРП после 34 нед беременности не показано [36].

Заключение

Широкий диапазон возможных причин развития ЗРП, тонкости в интерпретации данного состояния, отсутствие

эффективных методов лечения оставляют значительные пробелы, а следовательно, и большой потенциал для будущих исследований. Ведь каждый наш шаг в изучении ЗРП увеличивает шанс рождения здоровых доношенных детей и снижает вероятность долгосрочных негативных последствий.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312. DOI:10.1002/uog.22134
2. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(1):23-30. DOI:10.1080/14767050500127674
3. Nohuz E, Riviere O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:621-8. DOI:10.1002/uog.20282
4. РОАГ. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода), 2021. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ Ссылка активна на 24.02.2022 [ROAG. Klinicheskie rekomendatsii. Nedostatochnyi rost ploda, trebuiushchii predstavleniia meditsinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda), 2021. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ Accessed: 24.02.2022 (In Russian)].
5. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e150-4. DOI:10.1097/AOG.0000000000002046
6. Levytska K, Higgins M, Keating S, et al. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2016;34(05):451-7. DOI:10.1055/s-0036-1592347
7. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, et al. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30:473-82. DOI:10.1016/j.placenta.2009.02.009
8. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 1998;119:717-23. DOI:10.1016/S1095-6433(98)01010-1
9. РОАГ, ААР, АААР. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде, 2021. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ Ссылка активна на 24.02.2022 [ROAG, AAR, AAAR. Klinicheskie rekomendatsii. Preeklampsia. Eklampsia. Oteki, proteinuriia i gipertenzivnye rasstroistva vo vremia beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode, 2021. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ Accessed: 24.02.2022 (In Russian)].
10. Макаров О.В., Козлов П.В., Кузнецов П.А. и др. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности. *Вестник РГМУ.* 2014;4:34-7 [Makarov OV, Kozlov PV, Kuznetsov PA, et al. The role of vascular growth factors imbalance in the genesis of pregnancy complications. *Bulletin of RSMU.* 2014;4:34-7 (in Russian)].
11. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, et al. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:569-81. DOI:10.1016/S2352-4642(18)30129-9
12. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2013.02.007
13. Divon MY. Fetal growth restriction: Screening and diagnosis. D Levine, VA Barss (eds.). UpToDate, 2021. Available at: https://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-screening-and-diagnosis?search=Fetal%20growth%20restriction:%20Screening%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag_e_type=default&display_rank=1/ Accessed: 24.02.2022.
14. Patterson RM, Prihoda TJ, Pouliot MR. Sonographic amniotic fluid measurement and fetal growth retardation: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1406-10. DOI:10.1016/S0002-9378(87)80233-8
15. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:750-6. DOI:10.1002/uog.4101
16. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol.* 2014;38:133-8. DOI:10.1053/j.semperi.2014.03.004
17. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(11):1157-73. DOI:10.1055/s-0043-118908
18. Бондаренко К.Р., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., и др. Центильные номограммы для оценки массы и длины новорожденных при многоплодной беременности. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(1):20-5 [Bondarenko KR, Kuznetsov PA, Dzohadze LS, et al. Centile nomograms for body weight and length of multiple-birth infants. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(1):20-5 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-1-20-25
19. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(3):CD002863. DOI:10.1002/14651858.CD002863
20. Dashraath P, Wong JIJ, Lim MXK, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. DOI:10.1016/j.ajog.2020.03.021
21. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г. и др. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; с. 589-90 [Savelyeva GM, Shalina RI, Sichinava LG, et al. Akusherstvo: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; p. 589-90 (in Russian)].
22. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина, 2006; с. 436-42, 445-6 [Sidorova IS, Kulakov VI, Makarov IO. Rukovodstvo po akusherstvu. Moscow: Medicine, 2006; p. 436-42, 445-6 (in Russian)].
23. Villar J, Altman DG, Purwar M, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21 Project. *BJOG.* 2013;120:9-26. DOI:10.1111/1471-0528.12047

24. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011;39:641-52. DOI:10.1515/jpm.2011.098
25. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, et al. TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:521.e1-13. DOI:10.1016/j.ajog.2017.01.001
26. Stanescu A-D, Banica R, Sima R-M, Ples L. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. *J Perinat Med*. 2018;46(7):776-9. DOI:10.1515/jpm-2017-0184
27. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S818-828. DOI:10.1016/j.ajog.2017.12.227
28. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31), 2013. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/> Accessed: 24.02.2022.
29. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, et al. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:395-409. DOI:10.1111/aogs.13104
30. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:99-105. DOI:10.1159/000355525
31. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, et al. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:669.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2014.06.022
32. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:894-9. DOI:10.1002/uog.6249
33. Habek D, Salihagic A, Jugović D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio' and fetal biophysical profile in the assessment of peripartur cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:452-6. DOI:10.1159/000106354
34. Savchev S, Figueras F, Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36:129-35. DOI:10.1159/000360419
35. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:398-404. DOI:10.1002/uog.14818
36. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, et al. Fetal Brain Doppler to Predict Cesarean Delivery for Nonreassuring Fetal Status in Term Small-for-Gestational-Age Fetuses. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):618-26. DOI:10.1097/aog.0b013e31820b0884

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022

Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева[✉], С.В. Киндышева, В.Е. Франкевич, А.Е. Донников, Н.В. Долгушина

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

Аннотация

Цель. Проанализировать исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с разным уровнем витамина D. **Материалы и методы.** В исследование включены 100 пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ. Уровень витамина D определяли методом масс-спектрометрии. Всем пациенткам проводили анализ аллельных вариантов гена VDR (FOKI-rs2228570, BsmI-rs1544410, TaqI-rs731236). **Результаты.** Среди изученных пациенток 50% (n=50) имели достаточный уровень витамина D (группа 3), 36% (n=36) имели недостаточный уровень витамина D (группа 2), 14% (n=14) имели дефицит витамина D (группа 1). Уровень витамина D не связан с клинико-анамнестическими особенностями пациенток и с параметрами эмбриологического этапа цикла ВРТ. Частота наступления клинической беременности была минимальной в группе пациенток с дефицитом витамина D, однако различия не были значимыми. При этом наблюдали тенденцию к повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группах пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D: 66,7% в группе 1, 26,3% в группе 2 и 13,6% в группе 3. В результате частота живорождения погранично значимо выше в группах пациенток с нормальным уровнем витамина D и с недостаточностью по сравнению с группой дефицита витамина D: 46,0 и 38,9% по сравнению с 7,1%; $p=0,0821$. При проведении многофакторного анализа на частоту наступления беременности влияли дефицит витамина D и генетические особенности гена VDR: наличие аллеля G (FOKI-rs2228570).

Заключение. Дефицит витамина D снижает эффективность циклов ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, качество ооцитов, качество эмбрионов, витамин D

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Франкевич В.Е., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2022;24(1):30–34. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201245

ORIGINAL ARTICLE

Association between vitamin D, VDR polymorphism and IVF outcomes

Anastasiia G. Syrkasheva[✉], Svetlana V. Kindysheva, Vladimir E. Frankevich, Andrey E. Donnikov, Nataliia V. Dolgushina

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

Abstract

Aim. To analyze the outcomes of assisted reproductive technology (ART) cycles in patients with different levels of vitamin D.

Materials and methods. The study included 100 infertile patients who applied for ART. Vitamin D levels were determined by mass spectrometry. The VDR polymorphism was evaluated using real-time PCR.

Results. 50% of patients (n=50) had a sufficient level of vitamin D (group 3), 36% of patients (n=36) had an insufficient level of vitamin D (group 2), 14% of patients (n=14) had a deficiency of vitamin D (group 1). The level of vitamin D was not associated neither with baseline patients characteristics nor with embryological stage of the cycle. The clinical pregnancy rate was lower in the group 1 (vitamin D deficiency), but the difference was not significant. There was a trend to an increase of miscarriage rate in the groups of patients with vitamin D insufficiency and deficiency: 66.7% in group 1, 26.3% in group 2, and 13.6% in group 3. The live birth rate was higher in the groups of patients with normal and insufficient levels of vitamin D compared with the group of vitamin D deficiency: 46.0 and 38.9% compared to 7.1%, $p=0.0821$. In multivariate analysis clinical pregnancy rate was influenced by vitamin D deficiency and the genetic characteristics of the VDR gene: the presence of the G allele (FOKI-rs2228570).

Conclusion. The vitamin D deficiency impairs the effectiveness of ART cycles.

Keywords: assisted reproductive technology, in vitro fertilization, pregnancy, oocyte quality, embryo quality, vitamin D

For citation: Syrkasheva AG, Kindysheva SV, Frankevich VE, Donnikov AE, Dolgushina NV. Association between vitamin D, VDR polymorphism and IVF outcomes. Gynecology. 2022;24(1):30–34. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201245

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сыркашева Анастасия Григорьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Киндышева Светлана Викторовна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, зав. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

[✉]**Anastasiia G. Syrkasheva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Svetlana V. Kindysheva – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Введение

Основной ролью витамина D является регуляция метаболизма кальция и фосфора. Витамин D влияет на всасывание кальция в двенадцатиперстной кишке и реабсорбцию кальция в почках, а также поддерживает минерализацию костей путем регуляции дифференцировки хондроцитов и остеобластов [1].

По данным эпидемиологических исследований, около 1 млрд человек во всем мире имеют недостаточный уровень витамина D [1]. В последние годы возрастает интерес к нескелетным эффектам витамина D. Показана связь витамина D с патогенезом неврологических, аутоиммунных и эндокринных заболеваний [2–4].

Роль витамина D в развитии нарушений репродуктивной системы также является предметом интереса. Рецепторы витамина D определяются в различных репродуктивных тканях: яичнике, эндометрии, плаценте. Однако вопрос о влиянии витамина D на фертильность человека остается дискуссионным. Ряд исследований демонстрирует связь между достаточным уровнем витамина D, качеством эмбрионов и эффективностью циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5, 6], в других исследованиях аналогичную связь не наблюдали [7, 8].

Подобные различия в результатах исследований можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, метаболизм витамина D зависит от генетических (особенности тканевых рецепторов к витамину D и ферментных систем, отвечающих за его биотрансформацию) и этнических особенностей пациенток [9, 10]. Во-вторых, в национальных исследованиях используются различные классификации достаточного и дефицитного уровней витамина D. В-третьих, для определения витамина D в крови могут быть использованы различные методики, при этом существует значительная вариабельность как между методами, так и между лабораториями, использующими одинаковые методы.

Цель исследования – проанализировать исходы циклов ВРТ у пациенток с разным уровнем витамина D.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 100 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патоспермии (100% тератозооспермии, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщин от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщин от 19 до 29 кг/м² включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин (ХГ) человека в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу.

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов с помощью метода световой микроскопии, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам.

Через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация β-ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность. Через 40 нед после переноса эмбриона проводили телефонный опрос пациенток для анализа исходов беременности – частоты родов.

Забор венозной крови для определения витамина D и молекулярно-генетических исследований осуществляли в день трансвагинальной пункции, после чего образцы подвергали криоконсервации при t -80°C.

Для разделения пациенток на группы в зависимости от уровня витамина D в данном исследовании использованы нормативы Российской ассоциации эндокринологов [11]:

- группа 1 – дефицит витамина D (<20 нг/мл);
- группа 2 – недостаточность витамина D (≥20 и <30 нг/мл);
- группа 3 – адекватный уровень витамина D (≥30 нг/мл).

Определение уровня витамина D проводили методом масс-спектрометрии, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток.

Всем пациенткам проводили анализ аллельных вариантов гена VDR (FOKI-rs2228570, BsmI-rs1544410, TaqI-rs731236).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 12 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), данные с ненормальным распределением – как медианы (интерквартильный размах). Статистический анализ проводился с применением χ²-теста для сравнения категориальных переменных, теста Краскела–Уоллиса для сравнения медиан. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

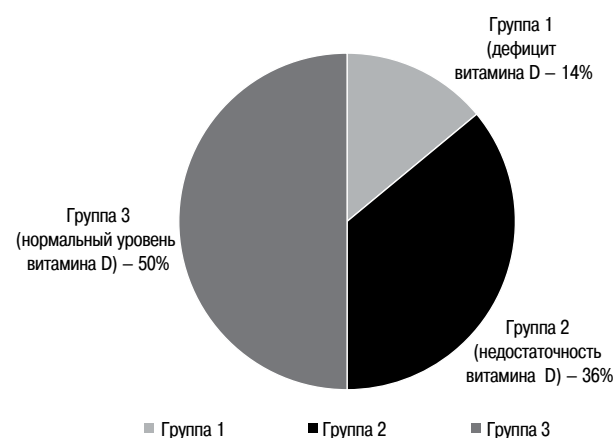
В исследование включены 100 пациенток, из них 50% (n=50) имели достаточный уровень витамина D (группа 3), 36% (n=36) имели недостаточный уровень витамина D (группа 2), 14% (n=14) имели дефицит витамина D (группа 1); рис. 1. При оценке связи между уровнем витамина D и генетическими особенностями рецептора отмечена связь

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир., рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Natalia V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Рис. 1. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у изученных пациенток.**Fig. 1. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in studied patients.****Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток с разным уровнем витамина D****Table 1. Baseline characteristics of patients with different vitamin D level**

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, Краскелла–Уоллиса или χ^2 -тест
Возраст, лет*	32 (28–34)	31 (28–34)	30,5 (29–34)	0,9711
ИМТ, кг/м ² *	22,1 (21,3–25,1)	21,4 (20,0–23,5)	21,8 (20,0–23,1)	0,3272
Число беременностей в анамнезе*	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	0,1107
Первичное бесплодие**, n (%)	8 (57,1)	24 (66,7)	24 (48,0)	0,2271
Длительность бесплодия, лет*	2,5 (1–3)	4 (2,5–6,5)	4 (2–6)	0,1434
АМГ, нг/мл*	3,0 (1,4–8,0)	4,96 (1,8–6,3)	3,8 (1,9–6,0)	0,7191
Наличие аллеля A (FOKI-rs2228570)**, n (%)	10 (71,4)	22 (61,1)	34 (68,0)	0,7201
Наличие аллеля G (FOKI-rs2228570)**, n (%)	11 (78,6)	27 (75,0)	42 (84,0)	0,5831
Наличие аллеля A (BsmI-rs1544410)**, n (%)	5 (35,7)	21 (58,3)	33 (66,0)	0,1251
Наличие аллеля G (BsmI-rs1544410)**, n (%)	14 (100)	33 (91,7)	45 (90,0)	0,4741
Наличие аллеля T (TaqI-rs731236)**, n (%)	14 (100)	33 (91,7)	45 (90,0)	0,4741
Наличие аллеля C (TaqI-rs731236)**, n (%)	5 (35,7)	20 (55,6)	33 (66,0)	0,1191

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), **данные представлены как абсолютные значения, %; здесь и в табл. 4: АМГ – антимюллеров гормон.

между наличием аллеля C в гене VDR (rs731236), которая была погранично значимой. Пациентки с наличием аллеля C (n=58) вышеуказанного гена имели медианный уровень витамина D 30,8 нг/мл, пациентки с отсутствием аллеля C (n=42) имели медианный уровень витамина D 28,7 нг/мл (p=0,0987).

При сравнении клинико-анамнестических характеристик в группах сравнения не отмечено статистически значимых различий между группами, основные данные представлены в табл. 1. Также не выявлено статистически значимых различий по частоте различных аллельных вариантов гена VDR.

Также проанализированы основные эмбриологические параметры в группах сравнения, значимых различий не вы-

Таблица 2. Эмбриологический этап у пациенток с разным уровнем витамина D**Table 2. Embryological stage of patients with different vitamin D levels**

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, Краскелла–Уоллиса
Число ооцитов	7 (4–13)	10 (5–13)	9 (6–13)	0,6244
Доля зрелых ооцитов, %	100 (77–100)	83 (66–100)	80 (67–100)	0,3883
Частота фертилизации, %	100 (88–100)	100 (90–100)	100 (83–100)	0,7675
Число бластоцист	3 (1–3)	3 (1–4)	3 (1–5)	0,8617
Частота бластуляции, %	46 (33–60)	43 (23–50)	50 (17–71)	0,4355

Примечание. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3. Результаты циклов ВРТ в зависимости от уровня витамина D**Table 3. IVF outcomes in patients with different vitamin D level**

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, χ^2 -тест
Клиническая беременность, n (%)	3 (21,4)	19 (52,7)	22 (44,0)	0,1344
ОШ (95% ДИ)	0,35 (0,06; 1,56)	1,42 (0,55; 3,67)	1,0	–
Прерывание беременности в I триместре, n (%)	2 (66,7)	5 (26,3)	3 (13,6)	0,1070
ОШ (95% ДИ)	12,67 (0,44; 784,7)	2,26 (0,36; 16,72)	1,0	–
Живорождение, n (%)	1 (7,1)	14 (38,9)	18 (36,0)	0,0821
ОШ (95% ДИ)	0,14 (0–1,01)	1,13 (0,42; 2,99)	1,0	–

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения, %.

явлено. Число ооцитов, доля зрелых ооцитов (отношение числа зрелых ооцитов к общему числу ооцитов), частота фертилизации, число бластоцист и частота бластуляции (отношение числа бластоцист к числу зигот) не различались в группах (табл. 2).

Далее оценили клинические результаты циклов ВРТ. Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) была минимальной в группе пациенток с дефицитом витамина D, однако различия не были значимыми. При этом наблюдали тенденцию к повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группах пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D: 66,7% в группе 1, 26,3% в группе 2 и 13,6% в группе 3. В результате частота живорождения погранично значимо выше в группах пациенток с нормальным уровнем витамина D и с недостаточностью по сравнению с группой дефицита витамина D: 46,0% и 38,9% по сравнению с 7,1%; p=0,0821 (табл. 3).

Далее проведено сравнение подгрупп женщин с различными результатами ВРТ: беременность наступила (группа А, n=44), беременность не наступила (группа Б, n=56). Единственным статистически значимым отличием явилось число зрелых ооцитов и эмбрионов, которое было выше в группе А. В группе Б чаще встречались пациентки с дефицитом витамина D и пациентки с наличием аллеля G (FOKI-rs2228570), различия погранично значимы (табл. 4).

Проведен многофакторный анализ влияния выявленных показателей на частоту клинической беременности, для этого отобраны следующие факторы: наличие дефицита витамина D, наличие аллеля G (FOKI-rs2228570), число полученных эмбрионов. Число полученных зрелых ооцитов не включено в модель, так как число ооцитов находилось в значимой корреляционной связи с числом эмбрионов.

Таблица 4. Сравнение групп пациенток с разными результатами ВРТ**Table 4. The comparison of patients with different IVF outcomes**

	Группа А (n=44) беремен- ность+	Группа Б (n=56) беременность-	p, χ^2 -тест или Манна-Уитни
Возраст, лет*	30 (28–33)	31,5 (28–35)	0,2391
ИМТ, кг/м ² *	21,3 (20,0–23,3)	21,9 (20,5–23,6)	0,5050
АМГ, нг/мл*	5,1 (2,6–6,1)	3,0 (1,4–6,7)	0,2547
Витамин D, нг/мл*	29,9 (25,2–35,9)	29,9 (22,0–38,4)	0,7652
Число зрелых ооцитов*	8 (5–12)	6 (4–9)	0,0279
Число blastocyst*	3 (2–5)	2 (1–3)	0,0078
Наличие аллеля G (FOKI-rs2228570)**	32 (72,7)	48 (85,7)	0,0871
Наличие дефицита витамина D**	3 (6,8)	11 (19,6)	0,0681

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), **данные представлены как абсолютные значения, %.

Таблица 5. Результаты логистической регрессии**Table 5. The logistic regression main results**

	Коэффициент	Стандартная ошибка	Значимость
Дефицит витамина D	1,230	0,704	0,0800
Наличие аллеля G (FOKI-rs2228570)	0,887	0,529	0,0941
Число blastocyst	0,121	0,078	0,1201
Константа	-1,886	–	–

В представленной модели наибольшее влияние на вероятность наступления клинической беременности имел дефицит витамина D (табл. 5).

Обсуждение

Роль витамина D в развитии нарушений репродуктивной системы человека является предметом научных исследований в течение нескольких десятилетий. Увеличивается количество работ, изучающих влияние витамина D на циклы ВРТ. При этом результаты различных исследований с похожим дизайном зачастую демонстрируют противоположные результаты. Например, в исследовании N. Walz и соавт. уровень витамина D значимо влиял на частоту дробления эмбрионов, но не влиял на ЧНБ [12]. M. Banker и соавт. изучали влияние витамина D у доноров и реципиентов ооцитов на результаты ВРТ и не получили каких-либо различий [7]. Большинство исследований демонстрирует положительное влияние витамина D на ЧНБ в циклах ВРТ, однако ни в отдельных исследованиях, ни в метаанализе не получено статистически значимых различий [13].

Следует учитывать, что на результаты подобных исследований могут оказывать влияние различные факторы. Во-первых, используются различные методики для определения витамина D, и даже при использовании одной и той же методики лаборатории могут демонстрировать вариабельные значения. Во-вторых, этнические особенности пациенток могут влиять на распространенность недостаточности и дефицита витамина D в популяции. В-третьих, в разных странах используют разные определения нормального уровня витамина D.

В нашем исследовании 50% пациенток имели достаточный уровень витамина D, у 14 и 36% пациенток наблюдали дефицит и недостаточность витамина D, что в целом соотносится с результатами аналогичных исследований в дру-

гих странах [14, 15]. Уровень витамина D не имел связи с клинико-анамнестическими характеристиками, что, вероятно, обусловлено критериями включения: все пациентки имели нормальный ИМТ и не имели серьезных хронических заболеваний. Единственным генетическим фактором, влияющим на уровень витамина D, было наличие аллеля C в гене VDR (rs731236), однако различия не были статистически значимы.

Пациентки с разным уровнем витамина D имели сравнимые результаты эмбриологического этапа ВРТ, что в целом соотносится с данными исследований, проведенных в других странах [13]. При этом в исследовании австралийских авторов уровень витамина D значимо влиял на частоту дробления эмбрионов, что авторы объясняют повышением качества ооцитов [12].

При оценке клинических результатов циклов ВРТ ЧНБ была ниже в подгруппе пациенток с дефицитом витамина D (21,4%) по сравнению с подгруппами с недостаточностью (52,7%) и нормальным уровнем (44,0%) витамина D. Частота ранних репродуктивных потерь была выше в подгруппе дефицита витамина D (66,7%) по сравнению с подгруппой недостаточного уровня (26,3%) и нормального уровня витамина D (13,6%). Таким образом, наблюдалась тенденция к снижению ЧНБ и повышению частоты ранних репродуктивных потерь при наличии дефицита и недостаточного уровня витамина D, однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, связано с небольшим объемом групп.

Полученные данные соотносятся с данными литературы: по результатам метаанализа M. Cozzolino и соавт. [13], суммировавшего результаты 14 исследований, отношение шансов (ОШ) наступления беременности при наличии недостаточного уровня витамина D по сравнению с нормальным его уровнем составляет 0,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–1,08. В 2019 г. в Италии начато многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, посвященное оценке влияния витамина D и терапии препаратами витамина D на результаты циклов ВРТ [16]. Возможно, результаты данного исследования изменят существующие представления о данной проблеме.

На финальном этапе исследования проведено сравнение подгрупп пациенток с разными результатами циклов ВРТ с целью идентификации конфаундеров. В однофакторном анализе на ЧНБ влияли число полученных ооцитов и эмбрионов, наличие или отсутствие дефицита витамина D, а также один из вариантов гена VDR – наличие аллеля G (FOKI-rs2228570). При проведении многофакторного анализа наибольшее влияние на ЧНБ имели дефицит витамина D и полиморфизм гена VDR.

Роль генетических особенностей гена VDR обсуждается в патогенезе различных заболеваний [17, 18]. Значение генетических особенностей гена VDR в репродуктивной системе человека остается неясным. Полиморфизм гена VDR может влиять на потребление витамина D разными тканями, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Учитывая тот факт, что в рутинной практике исследование генетических особенностей VDR не проводится, наибольшее значение имеют полученные данные о негативном влиянии дефицита витамина D на ЧНБ в циклах ВРТ.

Заключение

В рамках данного исследования провели оценку эмбриологических параметров и клинических результатов циклов ВРТ в зависимости от уровня витамина D у пациентов. Отмечено снижение частоты наступления клинической беременности и повышение частоты репродуктивных потерь в подгруппе

пациенток с дефицитом витамина D. По результатам многофакторного анализа, на частоту наступления клинической беременности негативно влияли 2 фактора: дефицит витамина D и наличие полиморфизма гена VDR (наличие аллеля G FOKI-rs2228570). Наибольшее значение для клинической практики имеют данные о снижении ЧНБ в циклах ВРТ у пациенток с дефицитом витамина D. Полученные результаты обуславливают необходимость коррекции уровня витамина D для пациенток, планирующих лечение бесплодия методами ВРТ.

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. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
2. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens.* 2017;35(4):822-9.
3. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2459-77. DOI:10.1007/s10072-019-04021-z
4. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-43.
5. Zhao J, Liu S, Wang Y, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med.* 2019;110(3):199-208.
6. Voulgaris N, Papanastasiou L, Padiotis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017;16(1):5-21. DOI:10.14310/horm.2002.1715
7. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Vitamin D Deficiency Does Not Influence Reproductive Outcomes of IVF-ICSI: A Study of Oocyte Donors and Recipients. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(2):79-85.
8. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, et al. Role of vitamin E and D(3) supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:23-30.
9. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med.* 2021;289(1):97-115. DOI:10.1111/joim.13149
10. Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med.* 2018;48(Suppl. 1):3-16.
11. Дедов И., Мельниченко Г., Рожинская Л., и др. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика». Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. М. 2014; с. 1-77 [Dedov I, Mel'nichenko G, Rozhinskaya L, et al. Klinicheskie rekomendatsii "Defitsit vitamina D: diagnostika, lechenie i profilaktika". Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov, FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" Minzdrava Rossii. Moscow. 2014; p. 1-77 (in Russian)].
12. Walz NL, Hinchliffe PM, Soares MJ, et al. Serum Vitamin D status is associated with increased blastocyst development rate in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(6):1101-11.
13. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, et al. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;114(5):1014-25.
14. Neville G, Martyn F, Kilbane M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(2):172-6. DOI:10.1016/j.ijgo.2016.04.018
15. Paffoni A, Ferrari S, Mangiarini A, et al. Concordance of vitamin D peripheral levels in infertile couples' partners. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):649-52.
16. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):395.
17. Boroňová I, Bernasovská J, Mačková S, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok I, Cdx-2) and bone mineral density in Slovak postmenopausal women. *Anthropol Anz.* 2020;77(3):195-203.
18. Biswas S, Kanwal B, Jeet C, Seminar RS. Fok-I, Bsm-I, and Taq-I Variants of Vitamin D Receptor Polymorphism in the Development of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(8):e3228.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU



Восстановление репродуктивной функции у женщин после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии

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

¹ФГБОУ 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. Сформировать диагностические и лечебные комплексы у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) I триместра бактериальной этиологии в анамнезе на амбулаторном этапе для восстановления репродуктивной функции.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 80 женщин после стационарного лечения в гинекологическом отделении «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» по поводу НБ I триместра бактериальной этиологии. На амбулаторном этапе через 1–3 мес эти женщины прошли обследование в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №44», СПб ГБУЗ «Женская консультация №19» и СПб ГБУЗ «Женская консультация №5» и в Центре «Академическая медицина».

Результаты. Цервицит определялся у 85% пациенток, корреляция с диагнозом, поставленным в стационаре, составила 96%. Неспецифический вагинит, кандидозный вагинит и бактериальный вагиноз в большинстве случаев сочетались с цервицитом и хроническим эндометритом. Последний был верифицирован у 62 женщин. Обследование постоянных половых партнеров показало у большей части из них (66,1%) воспалительный процесс в мочеполовом тракте. Результаты выявления бактериальных ассоциаций были сопоставимы на 82%. Все женщины прошли комплексное лечение и прегравидарную подготовку, их постоянные половые партнеры также прошли лечение. После этого в течение 24 мес отслеживалась репродуктивная функция исследуемых женщин. Результаты ретроспективного анализа показали, что у пациенток исследуемой группы беременность наступила в 59 (73,8%) случаях.

Заключение. Комплексная диагностика воспалительных заболеваний половых органов женщины должна включать в себя клинические, микроскопические, бактериологические, цитологические и молекулярно-генетические (полимеразную цепную реакцию) методы, кольпоскопию. На амбулаторном этапе частота обнаружения цервицита и хронического эндометрита высоко коррелирует с НБ I триместра. Предложенная комплексная терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта способствует восстановлению и сохранению репродуктивной функции женщин после НБ I триместра бактериальной этиологии в анамнезе.

Ключевые слова: хронический цервицит, невынашивание беременности, кольпит, бактериальный вагиноз, хронический эндометрит

Для цитирования: Федорова А.И., Новиков Е.И., Гринь Е.А., Коптелова А.И., Мягков А.Е. Восстановление репродуктивной функции у женщин после неразвивающейся беременности I триместра бактериальной этиологии. Гинекология. 2022;24(1):35–40. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201355

ORIGINAL ARTICLE

Restoration of reproductive function in women with a history of miscarriage of the first trimester of bacterial etiology

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

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

Abstract

Aim. To form diagnostic and therapeutic complexes in women with a history of miscarriage of the first trimester of bacterial etiology at the outpatient stage for the restoration of reproductive function.

Materials and methods. The present study included 80 women after inpatient treatment in the gynecological department of Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care for miscarriage of the first trimester. At the outpatient stage after 1–3 months these women were examined in the St. Petersburg City Outpatients' clinic №44, Saint-Petersburg Maternity Clinic No. 5, Saint-Petersburg Maternity Clinic No. 19 and Medical Center "Academic Medicine".

Results. Cervicitis was detected in 85% of patients, the correlation with the diagnosis made in the hospital was 96%. Non-specific vaginitis, candida vaginitis, and bacterial vaginosis were mostly combined with cervicitis and chronic endometritis. Chronic endometritis was verified in 62 women. A survey of permanent sexual partners showed that most of them (66.1%) had an inflammatory process in the urogenital tract. The comparability of the results of detection of bacterial associations was 82%. All women received comprehensive treatment and pre-gravidar training, as well as treatment for a permanent sexual partner. After the treatment, the reproductive function of the women studied was monitored for 24 months. The results of the retrospective analysis showed that pregnancy occurred in 59 (73.8%) cases in the patients of the study group.

Conclusion. Complex diagnostics of inflammatory diseases of the lower genital organs should include clinical, microscopic, bacteriological, cytological and PCR methods, colposcopy. The frequency of detection of cervicitis and chronic endometritis in women at the outpatient stage of management of women with miscarriage of the first trimester is highly correlated with each other. The proposed complex therapy of inflammatory diseases of the lower genital tract contributes to the restoration and preservation of the reproductive function of women with an miscarriage of the first trimester of bacterial etiology in the anamnesis.

Keywords: chronic cervicitis, miscarriage, colpitis, bacterial vaginosis, chronic endometritis

For citation: Fedorova AI, Novikov EI, Grin EA, Koptelova AI, Myagkov AE. Restoration of reproductive function in women with a history of miscarriage of the first trimester of bacterial etiology. Gynecology. 2022;24(1):35–40. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201355

Введение

Воспалительные заболевания нижнего отдела женских половых органов (вульвовагиниты и цервициты) занимают одно из первых мест в структуре гинекологических болезней. Восходящий путь инфицирования является основным в механизме развития тяжелых воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов, таких как метроэндометрит, сальпингоофорит, параметрит, пельвиоперитонит [1–6]. В то же время доказана роль воспалительных заболеваний органов малого таза в развитии акушерских осложнений: это может быть невынашивание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода и новорожденного, мертворождение, хориоамнионит в родах, послеродовые гнойно-септические осложнения и др. [7–10]. Хронический цервицит (ХЦ) связывают с высоким риском прерывания беременности на сроке до 22 нед и с преждевременными родами [5, 7, 11]. Хронический эндометрит (ХЭ), часто ассоциированный с ХЦ, по данным литературы, встречается более чем в 70% случаев при привычном невынашивании беременности [8, 9].

В качестве основных этиологических факторов воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий рассматривают инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), и условно-патогенную флору, которая в норме может определяться в небольших количествах [1, 2, 7, 10]. В настоящее время важную роль отводят именно условно-патогенным возбудителям, которые становятся патогенными при определенных условиях. У 20–30% пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела женских половых органов отмечают смешанную инфекцию (2 возбудителя и более) [12]. Известно, что смешанные инфекции характеризуются более длительным течением, частыми рецидивами, хронизацией процесса, могут провоцировать развитие восходящей инфекции. В этих случаях трудно подобрать эффективную схему лечения. Ряд авторов отмечают, что наиболее часто цервицит ассоциирован с бактериальным вагинозом (БВ) и стрептококковой инфекцией [7, 13].

В механизме воздействия условно-патогенной флоры в последние годы существенную роль отводят бактериальным пленкам. Их рассматривают как специфический вид персистирующей бактериальной инфекции, вызываемый грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Они прикрепляются к слизистой оболочке при первичном проникновении в организм и формируют биопленку. Это ведет к развитию хронических рецидивирующих воспа-

лительных процессов, устойчивых к антибиотикотерапии. Наиболее часто формирование бактериальных пленок провоцируют *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, в ряде случаев их образуют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. [14]. Частое рецидивирование БВ, несмотря на антибактериальную терапию и отсутствие очевидных провоцирующих факторов, по-видимому, также обусловлено сформировавшимися биопленками.

Таким образом, своевременная диагностика и лечение вагинитов, дисбиозов влагалища и цервицитов, а также ХЭ является основой профилактики репродуктивных потерь [3, 5, 7]. В то же время терапия этих воспалительных заболеваний представляет значительные трудности. Они обусловлены полимикробностью возбудителей, хроническим течением воспалительного процесса, биопленочным характером инфекции. Рост хронических воспалительных заболеваний органов половой системы женщин сочетается с развитием лекарственной устойчивости к большинству антибактериальных препаратов, изменением иммунологической реактивности организма и со снижением его резистентности. При ХЭ длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса [15].

Важно разработать и реализовать эффективный подход к терапии воспалительных заболеваний органов половой системы женщин, который будет включать углубленную диагностику и своевременную комплексную терапию, ориентированную на выявленные возбудители и воздействующую на все звенья патогенеза. Важно также использовать и искать новые подходы и новые препараты, в том числе направленные на разрушение биопленок.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 80 женщин после стационарного лечения в гинекологическом отделении ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» и в клинике акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» по поводу неразвивающейся беременности (НБ) I триместра. Восходящее распространение урогенитальной инфекции у беременных с воспалительными заболеваниями шейки матки в качестве одной из ведущих причин репродуктивных потерь I триместра обусловило углубленное обследование этих женщин на стационарном этапе. Были проведены клиническое обследование, микроскопические,

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., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», вед. науч. сотр. отд. гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», 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

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

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

✉ **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

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

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

Таблица 1. Результаты исследования материала из цервикального канала, проведенного с помощью ПЦР в реальном времени, до и после лечения**Table 1. Results of real-time PCR examination of cervical canal material before and after treatment**

Показатели (ГЭ/мл)	До лечения	После лечения
<i>C. trachomatis</i>	3 (3,8±2,1%)*	–
<i>Ureaplasma</i> spp.	29 (36,3±5,4%)*	4 (5,0±2,4%)
<i>M. genitalium</i>	7 (8,6±3,2%)*	–
<i>M. hominis</i>	9 (11,3±3,5%)*	–
<i>N. gonorrhoeae</i>	–	–

Примечание. ГЭ – геномный эквивалент; * $p < 0,05$.

микробиологические исследования и полимеразная цепная реакция (ПЦР) отделяемого из влагалища и цервикального канала, а также патоморфологическое исследование абортного материала в Ленинградском областном детском патологоанатомическом бюро и в патологоанатомическом отделении ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». При патоморфологическом исследовании определялись морфологические эквиваленты бактериального инфицирования плодного яйца и плацентарного ложа, и тем самым было подтверждено бактериальное инфицирование в качестве причины замершей беременности.

На амбулаторном этапе через 1–3 мес все женщины прошли обследование в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №44», СПб ГБУЗ «Женская консультация №19», СПб ГБУЗ «Женская консультация №5» и в медицинском центре «Академическая медицина».

Клиническое обследование женщин при поступлении включало сбор и анализ жалоб, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, стандартное гинекологическое исследование (осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование), расширенную кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза. Всем пациенткам провели лабораторные исследования, чтобы выявить инфекционные и воспалительные процессы половой системы:

- микроскопическое исследование мазков из цервикального канала, влагалища и уретры;
- культуральный посев на условно-патогенную микрофлору с определением количественной обсемененности микрофлорой цервикального канала;
- ПЦР отделяемого из цервикального канала для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* и *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*;
- цитологическое исследование материала с экзо- и эндоцервикса, чтобы установить цитологические признаки воспаления;
- аминотест и определение pH влагалищных выделений;
- исследование вагинальных выделений с помощью теста Фемофлор (48 пациенткам).

У 52 пациенток было подозрение на ХЭ, поэтому им провели аспирационную биопсию на 5–9-й день менструального цикла с патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями полученного материала, определяли экспрессию маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида CD138, чтобы повысить точность верификации ХЭ.

При выявлении воспалительных заболеваний гениталий пациенткам предлагали обследовать постоянных половых партнеров у врача-уролога. При обнаружении ИППП у женщин обследование и лечение партнеров было обязательным. Так, 62 мужчинам провели микроскопию мазка из

уретры, исследование секрета предстательной железы, ПЦР на *C. trachomatis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., *N. gonorrhoeae*. Ультразвуковое исследование предстательной железы провели 43 мужчинам. При выявлении у партнеров ИППП, а также воспалительных процессов полового тракта врач-уролог назначал лечение.

При выборе терапии для исследуемых женщин ориентировались на клинические проявления и результаты комплексного обследования, в первую очередь на характер выявленных возбудителей. Учитывали также результаты обследования мужчин – если у постоянных половых партнеров выявлялись ИППП, женщинам назначали терапию в соответствии с выделенным возбудителем. Важным элементом являлась профилактика реинфекции во время терапии и до момента получения отрицательных результатов обследования у обоих партнеров. Лечение ИППП проводили в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.

Не менее чем через 1 мес после завершения терапии проводили исследование по тем же параметрам и сравнивали полученные результаты. После лечения в течение 24 мес отслеживали репродуктивную функцию исследуемых женщин. Полученные результаты рассматривались как оценочные в отношении восстановления репродуктивной функции.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

Результаты

Диагноз «цервицит» устанавливали на основании клинических данных, результатов микроскопического и цитологического исследований материала из цервикального канала, данных кольпоскопии. ХЦ определялся у 68 (85%) пациенток, корреляция с диагнозом, поставленным в стационаре, составила 96%. Данные о постановке диагноза «цервицит» на стационарном этапе также учитывались при выборе терапии, даже если он не был диагностирован на амбулаторном этапе.

Результаты исследования материала из цервикального канала методом ПЦР на ИППП и результаты обследования после лечения представлены в табл. 1. Стоит отметить, что, несмотря на данные литературы о преобладающей роли *C. trachomatis* и *N. gonorrhoea* в патогенезе НБ [7, 16, 17], в нашем исследовании *C. trachomatis* определялась крайне редко, а *N. gonorrhoea* не выявлена ни в одном случае. Возможно, это обусловлено недостаточной чувствительностью методов определения данных возбудителей, однако более современные методы исследования (газовую хроматографию с масс-спектрометрией) мы не использовали. В 2 случаях *C. trachomatis* была выявлена у половых партнеров исследуемых женщин, у которых она не выявлялась по тем же тестам. *M. genitalium* обнаруживалась несколько чаще – в 8,2% случаев. Значительно чаще обнаруживались такие возбудители, как *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. Несмотря на то что микоплазменная и уреоплазменная инфекции рассматриваются как условно-патогенные, есть данные, что они чаще диагностируются при более тяжелых воспалительных поражениях плаценты, поэтому их лечение проводили по возможности параллельно с лечением партнера у уролога [18]. Результаты также представлены в табл. 1.

Диагноз неспецифического вагинита ставили на основании клинического, микроскопического исследований (лейкоциты >10 в поле зрения) и результатов культурального посева. Диагноз БВ ставили на основании модифицированных критериев Amsel (2 критерия – уровень pH >4,5 и

положительный аминный тест), показавших свою высокую чувствительность и специфичность, а также по результатам теста Фемофлор.

Оценка характера бактериальной обсемененности цервикального канала условно-патогенной флорой показала, что наиболее часто в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл высевались *E. coli* – у 39% пациенток, *Staphylococcus* spp. – у 21%, *Enterobacter* spp. – у 13%, *Klebsiella* spp. – у 10%, *Candida* spp. – у 16%, *Streptococcus* spp. – у 6%. Нормальная микрофлора с количеством лактобацилл $\geq 10^4$ КОЕ/мл была лишь у 3 (3,8%) исследуемых.

Неспецифический вагинит, кандидозный вагинит и БВ чаще всего сочетались с ХЦ и ХЭ, поэтому в большинстве случаев терапию проводили по схемам лечения ХЦ и ХЭ. Диагноз ХЭ ставили на основании клинических данных и результатов аспирационной биопсии эндометрия. Он был верифицирован у 62 женщин.

Обследование всех постоянных половых партнеров выявило у 41 (66,1%) из них клинические проявления баланопостита, уретрита, хронического простатита (по результатам УЗИ). Большинство партнеров не предъявляли жалоб и прежде не обращались к врачам. Результаты выявления бактериальных ассоциаций были сопоставимы на 82%.

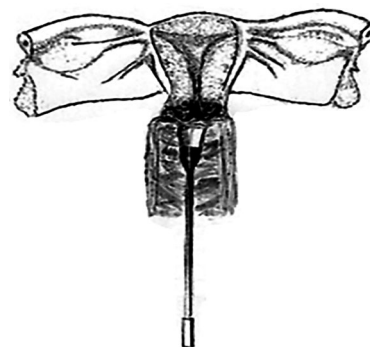
При обнаружении неспецифической бактериальной флоры, БВ, кандидозного кольпита объем терапии определяли распространенностью процесса. Мы рассматривали ХЦ и ХЭ как биопленочные инфекции, которые характеризуются хроническим воспалением, поэтому лечение включало 3 компонента [14]: антибиотики для воздействия на биопленочные бактерии, противовоспалительные средства для нейтрализации воспалительных реакций, вызванных бактериями и ферментами биопленки, и соединения, разрушающие биопленку.

Среди антибиотиков предпочтение отдавали препаратам, способным воздействовать на широкий спектр возможных патогенных микроорганизмов. Исходя из данных литературы, мы назначали терапию пациенткам с ХЦ и ХЭ без выявленного возбудителя по схемам лечения хламидийной инфекции с учетом поражения внутренних гениталий [7]. Антибактериальные препараты назначали системно на 14 дней, учитывая наличие восходящей инфекции. Выбор средства зависел от характера микрофлоры. Применяли макролиды, фторхинолоны (левофлоксацин по 500 мг/сут, моксифлоксацин по 400 мг/сут), тетрациклины (доксикалин по 100 мг 2 раза в сутки). Препаратами выбора являлись макролиды, которые обеспечивали наилучшее соотношение между необходимой эффективностью лечения и его доказанной безопасностью. Кроме того, они показали свою эффективность при хламидийной, микоплазменной инфекциях и при ряде других инфекций. При выявлении анаэробной микрофлоры использовали метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки) или орнидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Для профилактики кандидоза и его лечения назначали флуконазол по 150 мг перорально 1 раз в неделю.

Наряду с этим использовали антибактериальные и антимикотические препараты локально, что позволяло создать эффективные концентрации антибиотиков в течение необходимого времени [1, 4]. При выборе препаратов локального воздействия ориентировались на характер возбудителя. При смешанной флоре использовали препараты широкого спектра, способные воздействовать на несколько видов микроорганизмов (Тержинан). При БВ предпочтение отдавали 2% крему клиндамицин – 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней, учитывая его способность воздействовать на часто присутствующий в составе микрофлоры

Рис. 1. Облучение цервикального канала с помощью прямой ригидной насадки.

Fig. 1. Irradiation of the cervical canal with a straight rigid nozzle.



Atopobium vaginae. Лечение вульвовагинального кандидоза и продолжительность терапии зависели от характера и выраженности процесса. Использовали миконазол (вагинальные свечи – 100 мг 1 раз в сутки 7 дней), бутоконазол (крем интравагинально дважды с перерывом в неделю), флуконазол (150 мг однократно, перорально или по схеме).

После антибактериального лечения все исследуемые прошли биокорректирующую терапию для восстановления нормального pH и микробного баланса во влагалище с помощью препаратов, содержащих лактобактерии.

При диагностировании ХЦ и ХЭ использовали фермент Лонгидаза®. Она обладает ферментативной активностью пролонгированного действия, проявляет выраженные противовоспалительные и противомикробные свойства, способна потенцировать действие антибактериальных препаратов и разрушать бактериальные пленки в цервикальном канале и матке [14]. Противомикробное действие Лонгидазы® особенно актуально у женщин с хирургическими вмешательствами в анамнезе.

К физиопроцедурам прибегали при ХЦ и ХЭ, чтобы снять воспалительный отек, активизировать кровообращение в малом тазу, простимулировать местный иммунитет и регенеративные процессы. Назначали электрофорез цинка и меди по фазам цикла, электрофорез с лидазой, ультразвук. Широко использовали лазерное инфракрасное излучение на цервикальный канал (рис. 1). При действии на биологические ткани оно вызывает фотобиологический эффект, складывающийся из широкого спектра фотофизических и фотохимических реакций. Поглощение инфракрасного излучения целиком превращается в тепловую энергию вибрации молекул. Резкое тепловое расширение протоплазмы клеток может обусловить гидродинамический удар, который является исходным импульсом общего действия инфракрасных лазеров. Курс лечения в соответствии с рекомендациями составлял 10–15 процедур.

Результаты обследования до и после терапии представлены в табл. 2. Критериями излеченности ХЦ являлись отсутствие клинических, микробиологических, кольпоскопических и цитологических признаков хронического воспаления шейки матки. Для ХЭ ими были дополнительные клинические данные (восстановление эхографической картины эндометрия, нормализация менструального цикла) и результаты повторного взятия аспирата из полости матки для иммуногистохимического исследования.

Из данных табл. 2, 3 видно, что результаты лечения неспецифического, кандидозного вагинита и БВ статистиче-

Таблица 2. Результаты обследования женщин до и после терапии**Table 2. Results of examination of women before and after therapy**

Результаты обследования	До лечения	После первого курса терапии
Неспецифический аэробный вагинит	41 (51,3±5,6%)*	4 (5,0±2,4%)
Кандидозный вагинит	13 (16,3±4,1%)*	3 (3,8±2,1%)
БВ	32 (40,0±5,5%)*	6 (7,5±2,9%)
Нормофлора (<i>Lactobacillus</i>)	3 (3,8±2,1%)*	59 (73,8±4,9%)
ХЦ	68 (85,0±4,0%)*	7 (8,8±3,2%)
ХЭ	62 (77,5±4,7%)*	18 (22,5±4,7%)

* $p < 0,05$.

ски достоверны. То же самое можно сказать о результатах терапии ХЦ и ХЭ.

Пациенткам, у которых сохранялись клинические признаки воспалительного процесса, подтвержденного выделением возбудителей, назначали повторный курс терапии. Особое внимание уделяли наличию воспалительных процессов в органах половой системы партнера и соблюдению мер профилактики реинфекции. При ХЭ без выделения возбудителя назначали гормональную терапию (или продолжали, если она была назначена ранее), чтобы восстановить морфофункциональный потенциал ткани. На завершающем этапе всем женщинам назначали прегравидарную подготовку. После лечения в течение 24 мес отслеживали репродуктивную функцию исследуемых женщин.

Результаты ретроспективного анализа показали, что у пациенток исследуемой группы беременность наступила в 59 (73,8%) случаях. Всем женщинам на ранних сроках беременности выполнили УЗИ органов малого таза, чтобы визуализировать сердцебиение эмбриона. У 58 (72,5%) пациенток была подтверждена прогрессирующая беременность, в одном случае – диагностирована НБ. При изучении клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы у женщин с прогрессирующей беременностью I триместра изменения не выявлены. Пациентки прошли общеклинические лабораторные исследования, а также оценку вагинального и цервикального биотопов на этапе постановки на учет в женскую консультацию.

У 16 (20,0%) женщин был выявлен угрожающий выкидыш I триместра, у 14 (17,5%) – угрожающие ранние преждевременные роды, у остальных осложнений беременности, связанных с угрозой ее прерывания, не было. У 7 (8,8%) женщин беременность закончилась преждевременными родами на сроках 34/35 и 35/36 недель, у 52 (65,0%) – срочными родами.

Заключение

На амбулаторном этапе ведения женщин с НБ I триместра бактериальной этиологии данные клинических, микробиологических, цитологических и кольпоскопических исследований высоко коррелируют между собой, и их анализ позволяет диагностировать воспалительные заболевания шейки матки и влагалища, а также дисбиотические состояния.

Комплексная диагностика воспалительных заболеваний женских половых органов должна включать в себя клинические, микроскопические, бактериологические, цитологические методы, ПЦР, кольпоскопию. На амбулаторном этапе частота обнаружения ХЦ и ХЭ высоко коррелирует с НБ I триместра.

Комплексное обследование и последующая комплексная терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела по-

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов из полости матки до и после первого курса терапии у женщин с ХЭ**Table 3. Results of immunohistochemical analysis of a biopsy from the uterine cavity in women with chronic endometritis before and after the first course of therapy**

Показатели CD138	До лечения	После первого курса терапии
Слабовыраженный эндометрит (единичные CD138)	0	12 (19,4±5,0%)*
Умеренно выраженный эндометрит (невысокая экспрессия CD138)	6 (9,7±3,8%)	6 (9,7±3,8%)
Выраженный эндометрит (более 5 клеток CD138)	56 (90,3±3,8%)*	0
Отсутствие CD138	0	44 (71,0±5,8%)*

* $p < 0,05$.

лового тракта, использование критериев излеченности, а также включенность половых партнеров в процесс обследования и лечения способствуют восстановлению и сохранению репродуктивной функции женщин с НБ I триместра бактериальной этиологии в анамнезе.

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

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

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

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

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

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

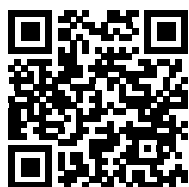
Литература/References

1. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология, 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Savel'eva GM, Serov VN, Sukhikh GT. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya, 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Бурова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (Обзор). *Медицинский альманах*. 2016;5:76-9 [Burova NA. Sovremennye osobennosti patogeneza vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin (Obzor). *Meditinskii al'manakh*. 2016;5:76-9 (in Russian)].
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2-е изд., исправ. и доп. М.: РОАГ, 2019 [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zabolevaniy,

- soprovozhdaushchikhsia patologicheskimi vydeleniiami iz polovykh putei zhenshchin, 2-e izd., isprav. i dop. Moscow: ROAG, 2019 (in Russian)].
4. Шмидт А.А., Безменко А.А. Гайворонских Д.И., и др. Клинические протоколы (гинекология), 2-е изд., доп. СПб: СпецЛит, 2018 [Shmidt AA, Bezmenko AA, Gaivoronskikh DI, et al. Klinicheskie protokoly (ginekologiya), 2-e izd., dop. Saint Petersburg: SpetsLit, 2018 (in Russian)].
 5. Рухляда Н.Н., Аракелян Б.В., Федорова А.И., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (пособие для врачей). СПб: СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2012 [Rukhliada NN, Arakelian BV, Fedorova AI, et al. Infektsionno-vospalitel'nye zaboлевaniia vlagalishcha i sheiki matki (posobie dlia vrachei). Saint Petersburg: SPb NII Skoroi pomoshchi im. II Dzhanelidze, 2012 (in Russian)].
 6. Кохно Н.И., Самойлова Т.Е., Докудаева Ш.А. Прегравидарные прогностические критерии децидуита. *Гинекология*. 2019;21(2):58-65 [Kohno NI, Samoylova TE, Dokudaeva ShA. Pregravid prognostic criteria of decidualitis. *Gynecology*. 2019;21(2):58-65 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.2.190221
 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. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада Х, 2005 [Sidel'nikova VM. Privychnaia poteria beremennosti. Moscow: Triada X, 2005 (in Russian)].
 9. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Sukhikh GT, Shurshalina AV. Khronicheskii endometrit: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
 10. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю., и др. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):65-71 [Baranov II, Kukarskaya II, Karakhalis LYu, et al. Complex approach to pelvic inflammatory diseases treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(4):65-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2018-14008
 11. Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., и др. Особенности течения беременности и исходы родов у женщин высокого инфекционного риска. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020;3(82):21-9 [Barinov SV, Tirskaia YuI, Kadcyna TV, et al. Peculiarities of pregnancy and delivery outcomes in women at high infectious risk. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020;3(82):21-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2686-7338-2020-10031
 12. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;3:38-42 [Rakhmatulina MR, Shatalova AY. Modern ideas on vaginal biotope normocenosis and its disorders diagnosed in reproductive women (literature review). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;3:38-42 (in Russian)].
 13. Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., и др. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита. *Медицинский альманах*. 2017;6(51):91-5 [Motovilova TM, Klemente Apumayta KhM, Nikishov NN, et al. Pathogenetic aspects of the comprehensive treatment of chronic endometritis. *Medical almanac*. 2017;6(51):91-5 (in Russian)].
 14. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепов К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология*. 2020;22(4):68-70 [Tapil'skaya NI, Savicheva AM, Shalepo KV, Kopylova AA. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(4):68-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200312
 15. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007 [Shurshalina AV. Khronicheskii endometrit u zhenshchin s patologiei reproduktivnoi funktsii: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian)].
 16. Rukhliada NN, Vinnikova SV, Tsechoyeva LS. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage. *Global Reproduction*. 2020;3:5-8.
 17. 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
 18. 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 Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2020;19(2):97-105 (in Russian)]. DOI:10.37903/vsgma.2020.2.13

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Сохранение репродуктивного материала при помощи метода *in vitro* maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями

И.А. Лапина^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, Ю.А. Сорокин², А.А. Малахова¹, Т.Г. Чирвон¹, В.В. Таранов¹, Н.Ю. Германович³, Е.В. Ковальская², О.В. Кайкова⁴, В.М. Гомзикова¹, М.А. Твердикова²

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

²Клинико-диагностический центр АО ГК «Медси» на Солянке, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиническая больница №2 АО ГК «Медси», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Улучшение качества жизни онкологических больных является одной из приоритетных задач медицинского сообщества. В структуре онкологической заболеваемости на долю пациенток фертильного возраста приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований. Около 30% из них к моменту заболевания не реализовали свою репродуктивную функцию и нуждаются в сохранении генетического материала ввиду предстоящего необходимого гонадотоксичного лечения. Учитывая ограниченные сроки до начала терапии, а также гормонозависимые варианты некоторых опухолей, перспективным методом является созревание ооцитов *in vitro* maturation (IVM).

Цель. Оценить количество и качество ооцитов, полученных путем применения IVM, на малой выборке пациенток.

Материалы и методы. Нами проведено проспективное исследование, в которое вошли 5 пациенток репродуктивного возраста. Все пациентки полностью обследованы, определены уровень антимюллерова гормона и количество антральных фолликулов. После проведения трансвагинальной пункции из полученной фолликулярной жидкости эмбриологами в лаборатории выделены и культивированы ооциты в течение 5–6 сут.

Результаты. Всего получено 46 незрелых комплексов ооцит-кумулус. Через 28 ч после культивирования ооцитов в среде IVM получено 30 (46%) ооцитов на стадии метафазы II, 14 (22%) ооцитов на стадии метафазы I и 12 (18%) ооцитов на стадии профазы I. После дополнительного культивирования через 24 ч еще 1 ооцит достиг стадии метафазы II. В результате витрифицировано 30 ооцитов и 4 эмбриона.

Заключение. Метод IVM дает возможность сохранения генетического материала пациенток с онкологическими заболеваниями в короткие сроки, не откладывая начало лечения гонадотоксичной терапией, позволяя в дальнейшем осуществить им свою репродуктивную функцию. С учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVM необходимы дополнительные исследования в данной области.

Ключевые слова: онкофертильность, *in vitro* maturation, комплексы ооцит-кумулус, незрелые ооциты

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Сорокин Ю.А., Малахова А.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В., Германович Н.Ю., Ковальская Е.В., Кайкова О.В., Гомзикова В.М., Твердикова М.А. Сохранение репродуктивного материала при помощи метода *in vitro* maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями. Гинекология. 2022;24(1):41–46. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201350

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лапина Ирина Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

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

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья КДЦ «Медси» на Солянке. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Германович Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, онколог-маммолог ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-7857-275X

Ковальская Евгения Владимировна – вед. эмбриолог отд-ния БРТ КДЦ «Медси» на Солянке. ORCID: 0000-0001-5754-1711

Кайкова Олеся Владимировна – зав. отд-нием оперативной гинекологии КБ №2 «Медси»

✉ **Irina A. Lapina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

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

Iurii A. Sorokin – Head of the Clinical and Diagnostic Center “Medsi” on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Anastasiia A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Natalia Iu. Germanovich – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. ORCID: 0000-0002-7857-275X

Evgeniia V. Koval'skaia – Leading embryologist, Clinical and Diagnostic Center “Medsi” on Solyanka. ORCID: 0000-0001-5754-1711

Olesia V. Kaikova – Department Head, Clinical Hospital №2 “Medsi”

Preservation of reproductive material using the in vitro maturation method in patients with oncological diseases

Irina A. Lapina^{✉1}, Yuliia E. Dobrokhotova¹, Iurii A. Sorokin², Anastasiia A. Malakhova¹, Tatiana G. Chirvon¹, Vladislav V. Taranov¹, Natalia Iu. Germanovich³, Evgeniia V. Koval'skaia², Olesia V. Kaikova⁴, Valeriia M. Gomzikova¹, Maria A. Tverdikova²

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

²Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka, Moscow, Russia;

³Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital №2 "Medsi", Moscow, Russia

Abstract

Background. Improving the quality of life of cancer patients is one of the priority tasks of the medical community. In the structure of oncological morbidity, the proportion of patients of fertile age accounts for up to 7–10% of all malignant neoplasms. About 30% of them have not realized their reproductive function by the time of the disease and need to preserve the genetic material due to the necessary gonadotoxic treatment. Taking into account the limited time before the start of surgery, as well as hormone-dependent variants of some tumors, the maturation of oocytes in vitro maturation (IVM) is a promising method.

Aim. To evaluate the quantity and quality of oocytes obtained by IVM in a small sample of patients.

Materials and methods. We conducted a prospective study, which included 5 patients of reproductive age. All patients were fully examined, the level of anti-müller hormone and the number of antral follicles were determined. After transvaginal puncture, oocytes were isolated and cultured from the obtained follicular fluid by embryologists in the laboratory for 5–6 days.

Results. A total of 46 immature oocyte-cumulus complexes were obtained; 28 hours after oocyte culture in IVM medium, 30 (46%) oocytes at the metaphase II stage, 14 (22%) oocytes at the metaphase I stage and 12 (18%) oocytes at the prophase I stage were obtained. After additional cultivation, after 24 hours, another oocyte reached the metaphase II stage. As a result, 30 oocytes and 4 embryos were vitrified.

Conclusion. The IVM method makes it possible to preserve the genetic material of patients with oncological diseases in a short time, without delaying the start of treatment with gonadotoxic therapy, allowing them to carry out their reproductive function in the future. Given the small number of studies and the lack of reliable protocols for using IVM, additional research in this area is needed.

Keywords: oncofertility, in vitro maturation, oocyte-cumulus complexes, immature oocytes

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Sorokin IuA, Malakhova AA, Chirvon TG, Taranov VV, Germanovich Nlu, Koval'skaia EV, Kaikova OV, Gomzikova VM, Tverdikova MA. Preservation of reproductive material using the in vitro maturation method in patients with oncological diseases. *Gynecology*. 2022;24(1):41–46. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201350

Введение

Обеспечение улучшения качества жизни онкологических пациентов является одной из приоритетных задач в медицинской практике. В последние десятилетия существенно возросла эффективность ранней диагностики и новых методов лечения онкологических заболеваний, что привело к улучшению исходов и увеличению выживаемости пациентов. В 2019 г. в Российской Федерации выявлено 348 894 новых случая онкологических заболеваний у пациентов женского пола. Из них 5,8% встречаются до 40 лет. Наиболее распространенными онкологическими патологиями у женщин репродуктивного периода, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются рак молочной железы – РМЖ (24,4%), рак эндометрия (9,3%), рак шейки матки (5%) и другие виды рака (43%) [1, 2]. При этом не менее чем в 20% случаев рак возникает у женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию [3]. Важной проблемой является гонадотоксичность проводимого лечения у данной группы больных, которая приводит к ятрогенной преждевременной недостаточности яичников, что повышает спрос на возможности сохранения своей репродуктивной функции. Американское общество клинической онкологии рекомендует обсуждение с пациентками возможности сохранения фертильности и направление в клинику репродуктивного

здоровья. При этом лечение рака имеет первостепенное значение [3–6]. В связи с этим актуальным представляется поиск и решение проблемы сохранения фертильности у данных пациенток.

Существенной проблемой при РМЖ является высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER). В связи с этим таким пациенткам нежелательна процедура овариальной стимуляции с последующим получением репродуктивного материала. Для решения этой проблемы может быть использован метод in vitro maturation (IVM), который помогает избежать повышения уровня эстрадиола и последующего вреда для организма онкологических больных [7].

Метод созревания ооцитов IVM зарекомендовал себя как вспомогательная репродуктивная технология (BPT) с высоким коэффициентом живорождаемости [8]. Данный способ имеет длинную историю и до 2021 г. считался экспериментальным. Однако в последних гайдлайнах Американского комитета клинической онкологии, Американского общества репродуктивной медицины, а также Общества репродуктивных биологов и технологов и Общества вспомогательных репродуктивных технологий приведены аргументы в пользу безопасности IVM и данную технологию рекомендовано убрать из рубрики экспериментальной [9, 10].

Гомзикова Валерия Михайловна – ординатор каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6297-8811

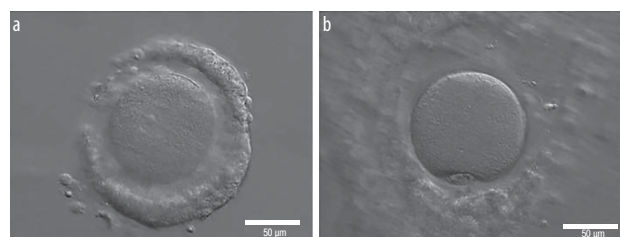
Твердикова Мария Анатольевна – врач акушер-гинеколог, зав. отд.-нием ЭКО КДЦ «Медси» на Солянке. ORCID: 0000-0003-0462-2838

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

Maria A. Tverdikova – gynecologist, Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka. ORCID: 0000-0003-0462-2838

Рис. 1: а – КОК, содержащий зародышевый пузырек; б – ооцит в состоянии МII (адаптировано [10]); линейная шкала: 50 мкм.

Fig. 1: a – oocyte-cumulus complex containing an embryonic vesicle; b – oocyte in the state of metaphase II (adapted [10]); linear scale: 50 microns.



IVM представляет собой созревание незрелых комплексов ооцит-кумулус (КОК) от стадии профазы I (стадия зародышевого пузырька GV) через мейоз I до достижения метафазы II (МII) после получения из фолликулов, не подвергшихся воздействию преовуляторного триггера (КОК представлены на рис. 1) [9, 11]. Данная методика состоит из двух этапов: I – сбор КОК от не/минимально стимулированных яичников, II – созревание ооцитов до стадии МII. Для созревания ооцитов от GV до МII обычно необходимо 36–48 ч культивирования *in vitro*, а от стадии метафазы I (MI) до МII – 6–24 ч [12].

По данным мировой литературы, существенных различий между результатами забора в разные фазы менструального цикла не выявлено [13]. Применение данной методики возможно как с применением трансвагинальной пункции (ТВП), так и непосредственно из удаленной ткани яичника – IVM *ex vivo*. У онкологических пациентов, по данным Н. Греух и соавт., показатели созревания яйцеклеток составляют 79%, а клинические показатели беременности – 18–30% при переносе эмбриона, полученного при помощи IVM [14].

Цель исследования – оценить количество и качество ооцитов, полученных путем IVM, на малой выборке пациентов.

Материалы и методы

В нашей клинике проведено проспективное исследование с участием 5 женщин репродуктивного периода с верифицированным онкологическим заболеванием до проведения химиотерапевтического лечения. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки перед проведением процедуры IVM проинформированы о

рисках, а также возможных исходах и неудачах. Также ими подписано информированное добровольное согласие.

Критериями включения в данное исследование явились возраст пациенток от 18 до 42 лет, верифицированный диагноз РМЖ, отсутствие ранее проведенных курсов химиотерапии, уровень антимюллерового гормона (АМГ) >1 нг/мл, количество антральных фолликулов (КАФ) по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) более 5 в обоих яичниках суммарно.

Все пациентки полностью обследованы в соответствии с приказом №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Проведены исследование гормонального профиля, включая уровень АМГ, трансвагинальное УЗИ с оценкой КАФ, маммография или УЗИ молочных желез в зависимости от возраста пациенток. Все пациентки консультированы врачом-онкологом, химиотерапевтом, радиологом, психологом и генетиком.

В отделении ВРТ 3 пациенткам проводили ТВП яичников без предварительной гормональной стимуляции, еще у 2 пациенток пунктировали фолликулы уже удаленной ткани яичника. Полученную в ходе пункции фолликулярную жидкость исследовали в эмбриологической лаборатории под стереомикроскопом на предмет наличия или отсутствия КОК. Извлеченную ткань яичника помещали в контейнер для биоматериала, наполненный 0,9% раствором NaCl, и транспортировали на льду в эмбриологическую лабораторию отделения ВРТ в течение 90 мин. В лаборатории аспирировали все видимые антральные фолликулы с применением инъекционной иглы (21G), присоединенной к шприцу (5 мл). Фолликулярную жидкость помещали в чашку Петри и оценивали под стереомикроскопом на наличие ооцит-кумулусных комплексов. После этого при помощи хирургических скальпелей отделяли корковый слой яичника от мозгового, а среду (G-MOPS), в которой проводились манипуляции, оценивали на наличие КОК. G-MOPS – это специальная среда, разработанная для обработки и манипуляций с ооцитами, содержащая человеческий сывороточный альбумин.

Все полученные КОК культивировали в 4-луночных планшетах в среде для дозревания (IVM) с добавлением 0,75 МЕ/мл фоллитропина α, 1 МЕ/мл хорионического гонадотропина человека и 10 мг/мл сывороточного альбумина человека при 37°C в атмосфере 7% CO₂ и 5% O₂. Через 28 ч культивирования КОК помещали в 80 ЕД/мл раствор гиалуронидазы и пипетированием удаляли кумулусные клетки. Зрелость яйцеклеток оценивали по морфологическим признакам, все незрелые ооциты культивировали в среде

Таблица 1. Данные направленных пациенток с РМЖ

Table 1. Data from referred breast cancer patients

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
Диагноз	Рак левой молочной железы T1aN0M0, Ia стадия, люминальный B тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T2N0M0, IIa стадия, люминальный B тип, Her-негативный	Рак левой молочной железы T1N0M0, Ia стадия, люминальный A тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T2N0M0, Ia стадия, люминальный B тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T1cN0M0, Ia стадия, люминальный B тип, Her-негативный. Носитель BRCA I. Образование левого яичника
Гистологическое заключение	Неспецифическая инвазивная карцинома G2	Инвазивный РМЖ без признаков специфичности, G2, участки рака <i>in situ</i> high nuclear grade	Неспецифическая инвазивная карцинома G1	Неспецифическая инвазивная карцинома G2	Неспецифическая инвазивная карцинома G3
Иммуногистохимия	ER 5, PR 6, Ki 67 – 25%, Her – 1+	ER 8, PR 7, Ki 67 – 30%, Her – 1+	ER 7, PR 8, Ki 67 – 10%, Her – 0	ER 8, PR 8, Ki 67 – 25%, Her – 1+	ER 7, PR 6, Ki 67 – 35%, Her – 1+
Примечание. PR – рецепторы прогестерона.					

Таблица 2. Результаты оценки уровня АМГ и КАФ**Table 2. Results of evaluation of the level of anti-muller hormone and the number of antral follicles**

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
Возраст	37	35	36	34	38
АМГ, нг/мл	1,02	1,27	1,41	1,78	1,13
КАФ	5–6 в левом яичнике	6–7 в левом яичнике	8–9 в левом яичнике	>20 в обоих яичниках	5–6 в левом яичнике
	6–7 в правом яичнике	7–8 в правом яичнике	8–9 в правом яичнике		5–6 в правом яичнике

Рис. 2. Извлечение ооцитов из фолликулярной жидкости.**Fig. 2. Extraction of oocytes from follicular fluid.**

для созревания еще 24 ч. Зрелые яйцеклетки оплодотворяли методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида спермой партнера при наличии информированного добровольного согласия пациентки. Полученные эмбрионы культивировали в среде GTL (специальная среда для непрерывной культуры в инкубаторе) при 37°C в атмосфере 7% CO₂ и 5% O₂ в течение 5–6 сут. Качество эмбрионов оценивали на 3, 5 и 6-й дни культивирования.

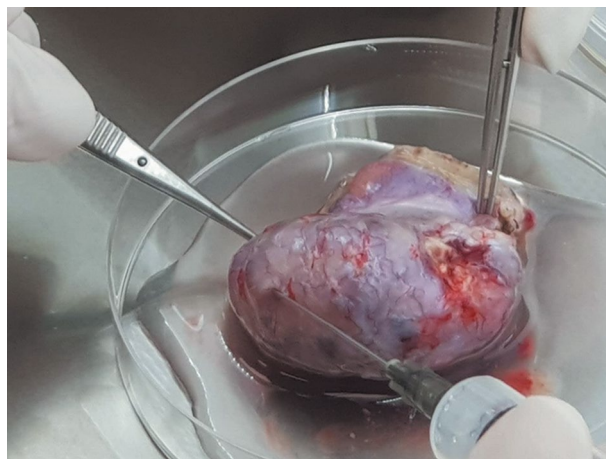
Результаты

Из онкологического отделения для рассмотрения вопроса о возможности сохранения репродуктивного материала направлены 5 пациенток с РМЖ. Из табл. 1 видно, что у всех пациенток определяется большое количество ER, в связи с чем пациенткам не рекомендовано проведение гормональной стимуляции яичников. Стоит отметить, что больные находились на разных стадиях лечения: 2 пациенткам на момент осмотра репродуктологом уже проведена радикальная подкожная мастэктомия, 2 пациентки готовились к прохождению неoadъювантной химиотерапии. Еще 1 пациентка готовилась к комбинированному оперативному лечению по поводу РМЖ и удалению образования левого яичника, ей предложено проведение IVM *ex vivo*.

Возраст пациенток указан в табл. 2. Обращает на себя внимание тот факт, что самой молодой пациентке на момент осмотра 34 года, однако репродуктивная функция у всех исследуемых еще не реализована. Всем пациенткам перед проведением пункции фолликулов выполнено УЗИ малого таза с оценкой КАФ. У 1 из пациенток перед проведением IVM выявлены мультифолликулярные яичники с КАФ>20 в каждом яичнике. Также исследован уровень АМГ у всех пациенток для оценки овариального резерва. Полученные данные представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, отмечена корреляция между уровнем АМГ и КАФ.

Таблица 3. Результаты полученного материала**Table 3. Results of the received material**

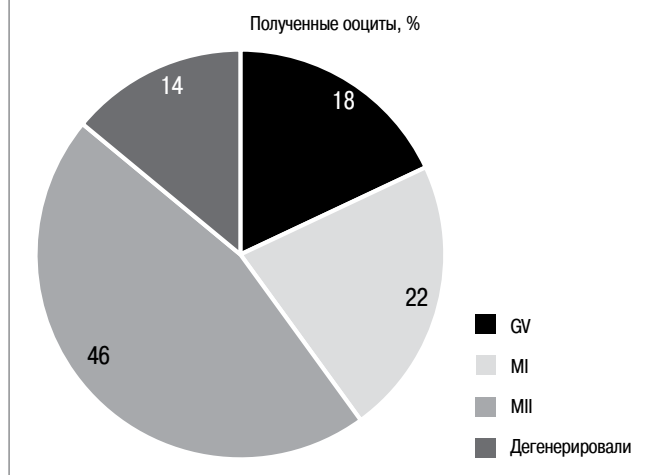
	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
GV	0	3	1	7	3
MI	2	3 (витрифицированы)	1	5	3
MII	1	8 (витрифицированы)	3 (витрифицированы)	10	8 (витрифицированы)
Эмбрионы	1 (витрифицирован)	0 (не оплодотворяли)	0 (не оплодотворяли)	3 (витрифицированы)	0 (не оплодотворяли)
Дегенерировали	1	3	1	3	1

Рис. 3. Пункция фолликулов из удаленной ткани яичника.**Fig. 3. Puncture of follicles from the removed ovarian tissue.**

Среднее время от обращения пациентки к репродуктологу до проведения процедуры IVM составило 4–5 дней.

Четырем пациенткам выполнена ТВП фолликулов с получением фолликулярной жидкости, содержащей КОК.

В лаборатории эмбриологии исследовали фолликулярную жидкость и извлекали из нее КОК. Процесс извлечения изображен на рис. 2. У каждой пациентки получено разное количество КОК в зависимости от исходного уровня АМГ и КАФ. Следует отметить, что у пациентки с КАФ>20 в каждом яичнике получено 22 КОК, что подтверждает взаимосвязь между уровнем КАФ и количеством получаемых КОК. Полученные результаты представлены в табл. 3. Из всех ооцитов 9 дегенерировали, остальные культивировали в течение 28 ч. У пациенток 2, 3 целью стало криоконсервировать полученные ооциты, для пациенток 1, 4 дополнительно проводили оплодотворение методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Всего оплодотворено 13 ооцитов, из них получено 6 эмбрионов. Два эмбриона остановились в

Рис. 4. Общее количество полученных ооцитов на разных стадиях развития.**Fig. 4. The total number of oocytes obtained at different stages of development.**

развитии, не витрифицированы, остальные эмбрионы, достигнув стадии бластоцисты, криоконсервированы.

Также следует отметить, что IVM проведено в различные дни менструального цикла. Существенных различий в количестве полученных КОК не наблюдалось. Это может говорить о том, что выполнение данной технологии возможно в любой день менструального цикла.

Последние исследования, проведенные в мире, показывают, что в среднем количество ооцитов, полученных из удаленной ткани яичника, составляет $14,7 \pm 2,2$, а среднее количество созревших КОК после 24–48 ч культивирования – от 23 до 62% [15, 16]. В нашем исследовании из ткани яичника, полученного в ходе овариэктомии у пациентки 5, извлечено 19 незрелых КОК. Через 48 ч культивирования в среде VM – 8 ооцитов на стадии МII, 3 ооцита – на стадии MI, 3 ооцита – на стадии GV. Процесс получения фолликулярной жидкости с незрелыми КОК представлен на рис. 3. Криоконсервированы 11 (57,9% от всех полученных КОК) ооцитов на стадии MI и МII, что сопоставимо с данными литературы.

По итогу всего получено 46 незрелых КОК. Через 28 ч после культивирования ооцитов в среде IVM получено 30 (46%) ооцитов на стадии МII, 14 (22%) ооцитов на стадии MI и 12 (18%) ооцитов на стадии профазы I (GV). После дополнительного культивирования через 24 ч еще 1 ооцит достиг стадии МII. Наглядное распределение всех полученных ооцитов представлено на рис. 4.

В целом, по данным мировой литературы, среднее количество ооцитов, полученных после IVM без стимуляции яичников, у онкологических больных колеблется от 5 до 17, а скорость созревания колеблется от 50 до 61,2% [14]. В нашем исследовании 21 ооцит достиг зрелости, что составляет 45,6%. Ооциты могут быть криоконсервированы либо на стадии GV, либо на стадии зрелого МII. В настоящее время в основном существуют данные о качестве ооцитов на стадии GV, полученных в результате овариальной стимуляции. Однако, по данным ряда авторов, эти качества отличаются у GV-ооцитов, полученных в результате IVM. Результаты показывают, что частота созревания ооцитов на стадии GV выше, если IVM выполняется до витрификации [17].

Заключение

IVM является перспективным методом, который дает возможность сохранения генетического материала паци-

ентов с онкологическими заболеваниями в короткие сроки, не откладывая начало лечения гонадотоксичной терапией, позволяя в дальнейшем осуществить им свою репродуктивную функцию. Для получения удовлетворительного результата необходим достаточный овариальный резерв, так как имеется зависимость между уровнем АМГ, КАФ и получаемыми КОК. Также следует отметить, что фаза менструального цикла не имеет значения для проведения данной методики, так как количество полученных ооцитов в различные дни сопоставимо.

IVM может быть предложена пациенткам с РМЖ с высокой экспрессией ER, которым противопоказана гормональная стимуляция как альтернативный метод сохранения фертильности. Также возможно получение ооцитов из удаленной ткани IVM ex vivo, что является перспективным для пациенток с образованиями яичников. Эффективность данной процедуры сравнима с экстракорпоральным оплодотворением с овариальной стимуляцией, что подтверждается данными нашего наблюдения, а также мировой литературы.

С учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVM необходимы дополнительные исследования в данной области.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» №213). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (extract from the protocol of the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University №213). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

- России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. International Agency for Research on Cancer World Health Organization Sours: Globocan, 2020.
 3. Shirasawa H, Terad Y. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation and research material. *Reprod Med Biol.* 2017;16:258-67.
 4. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Japan Society of Clinical Oncology.* 2018;24(1):28-33.
 5. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020. DOI:10.1093/hropen/hoaa052
 6. Dolmans M, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):266-79.
 7. Konstantinos D. Dinas fertility counseling and preservation for breast cancer patients. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:181-7.
 8. Roesner S, Dietrich JE, Weigert J, et al. Time-lapse imaging reveals differences in growth dynamics of embryos after in vitro maturation compared with conventional stimulation. *Fertil Steril.* 2017;107(3):606-12e3.
 9. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(2):298-304. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.11.018
 10. Plancha CE, Rodrigues P, Marques M, et al. The time is ripe for oocyte in vitro maturation. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38:1281-3.
 11. Gong X, Li H, Zhao Y. The improvement and clinical application of human oocyte in vitro maturation (IVM). *Reprod Sci.* 2021.
 12. Yang Z, Chian R. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications. *Fertil Steril.* 2017;108(4):577-84.
 13. Hatirnaz Ş, Ata B, Hatirnaz ES, et al. Oocyte in vitro maturation: A sytematic review. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018;15(2):112-25.
 14. Creux H, Monnier P, Son WY, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(4):583-92.
 15. Nikiforov D, Junping C, Cadenas J, et al. Improving the maturation rate of human oocytes collected ex vivo during the cryopreservation of ovarian tissue. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(4):891-904.
 16. Kedem A, Yerushalmi GM, Brengauz M, et al. Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):851-6.
 17. Kasapi E, Asimakopoulos B, Chatzimeletiou K, et al. Vittrification of human germinal vesicle oocytes: before or after in vitro maturation? *Int J Fertil Steril.* 2017;11(2):85-92.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCOR.RU

Целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Т.Ю. Пестрикова✉, А.Ф. Исмаилова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 78 женщин в возрасте от 25 до 45 лет с CIN II–III. Диагноз верифицировали на основании данных клинического, цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований. Типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (Квант 21).

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с CIN II–III обязательной фоновой патологией является хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Вне зависимости от степени выраженности CIN (II или III) преобладал ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска (41,03 и 25,64% соответственно). Результат ВПЧ-нагрузки выражался в десятичных логарифмах (Lg). Коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках эпителия отмечена при параметрах вирусной нагрузки 3–5 Lg в 64,10% случаев, а при показателях >5 Lg – в 100% случаев.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более широкого использования иммуноцитохимического исследования для определения маркеров p16ink4a и Ki-67 при первичном скрининге, что позволит усовершенствовать тактику ведения больных с цервикальным предраком. Персистирующее течение ВПЧ у больных с CIN II при наличии признаков коэкспрессии p16ink4a и Ki-67 диктует целесообразность петлевой эксцизии шейки матки с последующей оценкой краев резекции и контролем через 6 мес согласно клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, иммуноцитохимическое исследование, онкобелки

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф. Целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Гинекология. 2022;24(1):47–50. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201390

ORIGINAL ARTICLE

Expediency of immunocytochemical study as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Ainur F. Ismaylova

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the feasibility of using immunocytochemical studies as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A comprehensive examination of 78 women, aged 25 to 45 years, with the presence of cervical intraepithelial neoplasia was carried out. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of data from clinical, cytological, colposcopic, histological studies. Human papillomavirus typing was carried out using the polymerase chain reaction method (Kvant 21 test).

Results. The results obtained in our study indicate that in patients with CIN II, III, chronic cervicitis associated with human papillomavirus (HPV) is an obligatory background pathology. Regardless of the severity of cervical dysplasia (CIN II–III), among the various types of HPV, HPV type 16 and associations of various HPV types of high oncological risk prevailed (41.03 and 25.64%, respectively). The HPV load result was expressed in decimal logarithms (Lg). Co-expression of p16ink4a oncoprotein and proliferative activity marker Ki-67 in epithelial cells was observed at viral load parameters of 3–5 Lg in 64.10% of cases, and at values of >5 Lg – in 100% of cases.

Conclusion. Our data indicate the need for wider use of non-invasive determination of markers p16ink4a and Ki-67 during primary screening, which will improve the tactics of managing patients with cervical precancer. Persistent course of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia II in the presence of signs of coexpression of p16ink4a and Ki-67 dictates the inexpediency of performing cervical excision with subsequent control after 6 months.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, immunocytochemical study, oncoproteins

For citation: Pestrikova TYu, Ismaylova AF. Expediency of immunocytochemical study as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2022;24(1):47–50. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201390

Информация об авторах / Information about the authors

✉Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Исмаилова Айнура Фаиг кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

✉Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ainur F. Ismaylova – Graduate Student, The Far Eastern State Medical University. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов. Злокачественные опухоли шейки матки занимают лидирующую позицию среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы, несмотря на гораздо более эффективный скрининг по сравнению с этим заболеванием [1, 2].

Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. им ежегодно в мире будет заболеть 1 млн женщин. В течение последнего десятилетия в России отмечают постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост составил 2,21%, общий – 25,18%. РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга [1].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – предраковое поражение, имеющее 3 степени выраженности (отражающие стадии развития изменений): дисплазия слабой степени (CIN I), дисплазия умеренной степени (CIN II) и дисплазия тяжелой степени (CIN III) [3, 4]. При отсутствии лечения CIN II или CIN III (в совокупности называемые Н-SIL) в 75% случаев прогрессируют в РШМ [5].

В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов и Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» отмечено, что для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки целесообразно определять индекс пролиферативной активности экспрессии p16ink4a/Ki-67 в ходе иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования [6].

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования было оценить целесообразность ИЦХ-исследования как маркера пролиферативной активности при CIN II–III.

Материалы и методы

Мы провели комплексное обследование 78 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, которых распределили на 2 группы в зависимости от верификации диагноза. В 1-ю группу вошли 39 пациенток с верифицированным диагнозом N87.1 «дисплазия умеренной степени тяжести» (CIN II); во 2-ю включили 39 пациенток с верифицированным диагнозом N87.2 «дисплазия тяжелой степени тяжести» (CIN III).

Мы проанализировали клинические и лабораторные данные пациенток 1 и 2-й групп, обследование которых проводили согласно клиническим рекомендациям 2020 г. [6]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени выполняли для определения сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, а также инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Результаты цитологического исследования оценивали согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификацией Bethesda. Изменения на шейке матки, связанные с CIN I, CIN II и CIN III, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям L-SIL и H-SIL.

Типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) осуществляли с помощью ПЦР-теста «Квант 21». Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной и качественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), включая высоко- и низкоонкогенные типы.

Абсолютный результат ВПЧ-нагрузки выражался в десятичных логарифмах (Lg): значение 3 соответствовало вирусной нагрузке 1000 копий вируса в образце:

- менее 3 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – ВПЧ указанных типов в организме есть, но количество вирусной нагрузки мало, поэтому ВПЧ не может вызвать какие-либо заболевания;
- 3–5 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – клинически значимое количество ВПЧ, вирусной нагрузки достаточно, чтобы вызвать заболевание;
- более 5 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – повышенная вирусная нагрузка, есть высокий риск серьезных последствий.

Экспрессию белков p16ink4a и Ki-67 определяли с помощью ИЦХ-исследования соскобов шейки матки, включая жидкостную цитологию с окрашиванием по Папаниколау. ИЦХ-исследование – это комбинация цитологического и иммуноферментного методов, оно выявляет патологический процесс непосредственно в исследуемой клетке, а также определяет параметры агрессивности ВПЧ. Диагностическим критерием патологического процесса является определение наличия онкобелков p16ink4a и Ki-67, концентрация которых повышается в ответ на действие вируса (на количество вирусной нагрузки).

Кольпоскопию проводили по общепринятой методике на аппарате OLYMPUS OCS-500. Кольпоскопическую картину интерпретировали по Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Расширенная кольпоскопия позволяет выявить аномальные кольпоскопические картины (грубый ацетобелый эпителий, мозаику, пунктацию, резко контрастную йоднегативную зону, открытые железы с ороговением, атипичные сосуды и т.д.).

Рассчитывали относительные показатели (Р) и их ошибки (m), оценивали межгрупповые и внутригрупповые различия. Расчет производили с помощью пакета прикладных программ MS Office 2017 и STATISTICA 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Верификация диагноза у пациенток групп обследования состояла из трех этапов. На 1-м этапе на основании данных клинического исследования, результатов микроскопии влагалищных мазков, бактериологического метода и данных ПЦР пациенткам после постановки первоначального диагноза цервицита, бактериального вагиноза назначали антимикробную терапию с учетом этиологии микробных возбудителей и их чувствительности к препаратам и проводили контроль эффективности лечения (через 4–6 нед). Во 2-й этап входили цитологическое исследование, ИЦХ-исследование, определение типов ВПЧ, расширенная кольпоскопия. На 3-м этапе проводили прицельную и петлеую биопсию шейки матки с последующим гистологическим исследованием удаленного материала и окончательно верифицировали диагноз.

Результаты

На момент обращения к гинекологу 33 (84,62±5,78%) женщины из 1-й группы и 34 женщины (87,18±5,35%) из 2-й предъявляли жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов и чувство дискомфорта во влагалище. Выделения из половых путей беспокоили 37 (94,87±3,53%) пациенток и 34 (87,18±5,35%) пациентки 1 и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). При микроскопическом исследовании у 34 (87,18±5,35%) пациенток 1-й группы и у 37 (94,87±3,53%) пациенток 2-й группы выявлено повышенное количество лейкоцитов в цервикальном канале (30–50 в поле зрения).

Таблица 1. Частота встречаемости типов ВПЧ у пациенток группы наблюдения**Table 1. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in patients of follow up group**

Типы ВПЧ	1-я группа P±m (%)	2-я группа P±m (%)	P
16	16 (41,03±7,88)	19 (48,72±8,00)	0,506
33	6 (15,38±5,78)	6 (15,38±5,78)	–
18	4 (10,26±4,86)	5 (12,82±5,35)	0,740
44	4 (10,26±4,86)	4 (10,26±4,86)	–
31	3 (7,69±4,27)	3 (7,69±4,27)	–
Ассоциации нескольких типов ВПЧ (16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	10 (25,64±6,99)	12 (30,77±7,39)	0,626

ИППП были выявлены у 16 (41,03±7,88%) женщин из 1-й группы и у 19 (48,72±8,00%) – из 2-й. В титрах, превышающих референсные значения, были обнаружены *Ureaplasma urealyticum* у 14 (35,9±7,68%) и у 16 (41,03±7,88%); *Mycoplasma hominis* – у 7 (17,95±6,24%) и у 5 (12,82±5,35%); *Chlamydia trachomatis* – у 8 (20,51±6,47%) и у 9 (23,08±6,75%); *Trichomonas vaginalis* – у 3 (7,69±4,27%) и у 2 (5,13±3,53%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. У 9 (23,08±6,75%) обследуемых женщин из 1-й группы и у 10 (25,64±6,99%) из 2-й была обнаружена цитомегаловирусная инфекция. Ассоциации микроорганизмов имели место у 16 (41,03±7,88%) и у 19 (48,72±8,00%) женщин 1 и 2-й групп соответственно. Бактериальный вагиноз был у 34 (87,18±5,35%) пациенток из 1-й группы и у 29 (74,36±6,99%) – из 2-й.

После антимикробной терапии на 1-м этапе наблюдения и после того, как были получены результаты, свидетельствовавшие об отсутствии воспалительного процесса, обследование пациенток продолжили на 2-м этапе наблюдения. Данные цитологического исследования показали у всех 78 (100,0%) пациенток H-SIL.

Частота встречаемости типов ВПЧ представлена в табл. 1. Статистически значимого различия между данными в группах получено не было. Лидирующие позиции занимали ВПЧ 16-го типа и ассоциации нескольких типов ВПЧ.

Дисперсионный анализ также не показал наличия межгрупповой зависимости степени дисплазии от типов ВПЧ ($p=0,276$), в 1 и 2-й группах преобладал ВПЧ 16-го типа.

В табл. 2 представлены результаты цитологического, кольпоскопического и ИЦХ-исследований (определения экспрессии белков p16ink4a и Ki-67) у пациенток 1 и 2-й групп в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ.

Вирусная нагрузка у пациенток 1-й группы соответствовала параметру 3–5 Lg. При данном показателе у всех пациенток выявлялась аномальная кольпоскопическая картина, а коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках плоского эпителия – у 25 (64,10±7,68%) женщин (табл. 2).

У всех пациенток 2-й группы вирусная нагрузка соответствовала показателю >5 Lg. Аномальная кольпоскопическая

картина и коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках плоского эпителия выявлялись у всех пациенток (табл. 2).

Результаты гистологического исследования биопсий шейки матки на 3-м этапе обследования подтвердили наличие H-SIL у пациенток обеих групп. В качестве фоновой патологии у всех пациенток был хронический цервицит с койлоцитарной трансформацией.

Поскольку возраст пациенток 1-й группы превышал порог 25 лет, дальнейшая тактика их ведения заключалась в эксцизии шейки матки с последующим цитологическим исследованием, ВПЧ-тестированием и при необходимости кольпоскопическим контролем 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. Обязательным компонентом наблюдения было проведение этиотропной коррекции обострения хронического цервицита.

Тактика ведения пациенток 2-й группы включала петлевую электрокоагуляцию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала с патогистологическим исследованием (в гистологическом отчете: в краях резекции наличие или отсутствие интраэпителиального поражения и глубина удаления пораженного участка не менее 6 мм), а также цитологическим, кольпоскопическим исследованиями и контрольным ВПЧ-тестированием через 2–4 мес. По результатам повторного контроля 19 (48,72±8,00%) пациенткам старше 40 лет, имевшим аномальную кольпоскопическую картину 2-й степени и позитивный анализ на ВПЧ с сохранением вирусной нагрузки, при их добровольном согласии выполнили гистерэктомию. У этих пациенток гистологический результат свидетельствовал о наличии очагов cancer in situ colli uteri в удаленных материалах. У 2 пациенток в цервикальном канале были определены единичные очаги плоскоклеточного неороговевшего рака, выраженный лейкоцитарный цервицит.

Обсуждение

Клиническая картина и исход ВПЧ-инфицирования зависят не только от типа вируса, но и от формы интеркуррентных инфекций. Большинство случаев инфицирования (80–90%) заканчивается спонтанной элиминацией ВПЧ, в то время как длительное персистирование ВПЧ на фоне хронического цервицита приводит к злокачественной трансформации клеток эпителия шейки матки [7, 8].

Белок p16ink4a относится к ингибиторам циклинзависимых киназ, которые тормозят пролиферацию; Ki-67 является белком клеточной пролиферации и экспрессируется в течение всех активных фаз клеточного цикла, отсутствуя в клетках, находящихся в фазе G0. Одновременная совместная экспрессия p16ink4a и маркера Ki-67 в одной и той же клетке указывает на нарушение регуляции клеточного цикла, связанное с ВПЧ-трансформацией и развитием дисплазии клеток эпителия шейки матки [9], и является дополнительным диагностическим инструментом, который позволяет объективизировать выявление дисплазии не

Таблица 2. Результаты цитологического, кольпоскопического исследований и экспрессии белков p16ink4a и Ki-67 у пациенток 1 и 2-й групп в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ**Table 2. Results of cytological and colposcopic examination and p16ink4a and Ki-67 proteins expression in patients of groups 1 and 2 depending on HPV viral load**

Вирусная нагрузка ВПЧ высокого онкориска	1-я группа (n=39) P±m (%)			2-я группа (n=39) P±m (%)		
	H-SIL	Аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени	Экспрессия белков p16ink4a и Ki-67	H-SIL	Аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени	Экспрессия белков p16ink4a и Ki-67
Lg от 3 до 5	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)	25 (64,10±7,68)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)
Lg >5	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)

только тяжелой, но и умеренной степени. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в сравнении с рутинным цитологическим скринингом [10, 11].

Заключение

У больных с Н-SIL обязательной фоновой патологией является хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Вне зависимости от степени выраженности CIN (II или III) среди типов ВПЧ в исследовании преобладали ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска (41,03 и 25,64% соответственно). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более широкого использования ИЦХ-исследования для определения маркеров p16ink4a и Ki-67 при первичном скрининге, что позволит усовершенствовать тактику ведения больных с цервикальным предраком. Персистирующее течение ВПЧ у больных с CIN II при наличии признаков коэкспрессии p16ink4a и Ki-67 диктует целесообразность петлевой эксцизии шейки матки, последующую оценку краев резекции и контроль через 6 мес согласно клиническим рекомендациям (2020 г.).

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

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

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Ф. Исмаилова – сбор и обработка материала.

Authors' contribution. TYu Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; AF Ismailova – collection and processing of material.

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

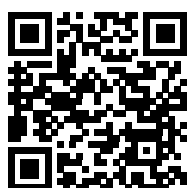
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37(3):202-15. DOI:10.1053/j.seminoncol.2010.05.006
3. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М. 2017 [Korolenkova LI. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaja kontseptsia tservikal'nogo kantserogeneza. Moscow. 2017 (in Russian)].
4. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака. *Архив патологии.* 2011;73(6):33-7 [Korolenkova LI, Ermilova VD. The role of transformation zone as an object of HPV oncogenic impact in CIN and invasive cervical cancer development: clinical considerations. *Arkhir Patologii.* 2011;73(6):33-7 (in Russian)].
5. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕД-пресс-информ, 2020 [Diagnostika, lechenie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red. VN Prilepskoi, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
6. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОРС). М. 2020 [Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplazii, erozia i ektopion sheiki matki. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG), Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo spetsialistov po profilaktike i lecheniiu opukholei reproduktivnoi sistemy" (ROSORS). Moscow. 2020 (in Russian)].
7. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. *Гинекология.* 2017;19(3):45-8 [Pestrikova TYu, Panfilova YuO, Yurasova EA, Kotelnikova AV. Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment. *Gynecology.* 2017;19(3):45-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.3.45-48
8. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Прегравидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):35-7 [Pestrikova TYu, Panfilova YO. Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):35-7 (in Russian)].
9. Thomas CWJr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):51-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.031
10. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology. Results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology Study. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(3):158-66. DOI:10.1002/cncy.20140
11. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.11.076

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-анамнестические предикторы развития стрессового недержания мочи у женщин

А.А. Михельсон^{✉1}, Е.В. Луговых¹, М.В. Лазукина¹, А.Н. Вараксин², К.Д. Лукьянова¹, Е.М. Миняйло¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБУН «Институт промышленной экологии» Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клинико-анамнестические предикторы развития стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное поперечное исследование, в котором участвовали 89 женщин. В 1-ю группу (основную) были включены 57 женщин с СНМ. Во 2-ю группу (группу сравнения) были включены 32 женщины, которые не страдают СНМ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Excel, SPP Statistics 22.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для количественных признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента.

Результаты. Статистически значимо большее значение индекса массы тела выявлено у женщин с СНМ, чем у женщин в группе сравнения. По критерию χ^2 и коэффициенту Спирмена была выявлена тенденция к увеличению доли женщин с недержанием мочи с увеличением числа родов (более 2). Предикторами развития СНМ являются вагинальные роды (более 3), роды плодом массой более 4000 г, осложнившиеся акушерским травматизмом. При оценке сопутствующей патологии было выявлено, что пациентки с СНМ статистически значимо чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также нарушениями углеводного обмена. Полученные данные свидетельствуют о том, что занятия активными видами спорта (спортивная гимнастика, тяжелая атлетика, гребля, теннис), приводящие к повышению внутрибрюшного давления, являются одной из основных причин развития СНМ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости и крайней важности сбора анамнеза, анкетирования женщин согласно опросникам, клинического осмотра. Вышеперечисленные мероприятия должны быть первостепенными в диагностическом поиске наряду с рутинной инструментальной и лабораторной диагностикой стрессового недержания.

Ключевые слова: предикторы, стрессовое недержание мочи

Для цитирования: Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., Вараксин А.Н., Лукьянова К.Д., Миняйло Е.М. Клинико-анамнестические предикторы развития стрессового недержания мочи у женщин. Гинекология. 2022;24(1):51–56. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201333

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and anamnestic predictors of stress urinary incontinence in women

Anna A. Mikhelson^{✉1}, Evgenia V. Lugovykh¹, Maria V. Lazukina¹, Anatoly N. Varaksin², Ksenia D. Lukianova¹, Elizaveta M. Minyailo¹

¹Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia;

²Institute of Industrial Ecology, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To study clinical and anamnestic predictors of stress urinary incontinence in postmenopausal women.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study in which 89 women participated. Group 1 (main) included 57 women with stress urinary incontinence. Group 2 (comparison group) included 32 women who do not suffer from SUI. Statistical processing was carried out using a package of applied programs, Excel, SPP Statistics 22.0. For indicators characterizing qualitative signs, the absolute value and the relative value in percent were indicated; the chi-square test was used to test statistical hypotheses. Statistical hypotheses about the absence of intergroup differences for quantitative traits with a normal distribution were tested using the Student's t test. The data obtained indicate that active sports (gymnastics, weightlifting, rowing, tennis), leading to an increase in intra-abdominal pressure, are one of the main reasons for the development of SUI.

Results. A statistically significant higher BMI value was found in women with SUI than in women in the comparison group. According to the chi-square test and Spearman's coefficient, a tendency was revealed for an increase in the proportion of women with urinary incontinence with an increase in the number of births of more than two.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Михельсон Анна Алексеевна** – д-р мед. наук, руководитель отд. сохранения репродуктивной функции, зав. гинекологическим отд-нием ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: ann_lukach@list.ru

Луговых Евгения Владимировна – аспирант, акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: usovaev94@gmail.com

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр., акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: masha_balueva@mail.ru

Вараксин Анатолий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН «Институт промышленной экологии». E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com

Лукьянова Ксения Дмитриевна – аспирант, акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: k.d.lukianova@mail.ru

Миняйло Елизавета Максимовна – врач-ординатор, акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ».

[✉]**Anna A. Mikhelson** – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Maternity and Child Care. E-mail: ann_lukach@list.ru

Evgenia V. Lugovykh – Graduate Student, Ural Research Institute of Maternity and Child Care. E-mail: usovaev94@gmail.com

Maria V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Maternity and Child Care. E-mail: masha_balueva@mail.ru

Anatoly N. Varaksin – D. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Institute of Industrial Ecology. E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com

Ksenia D. Lukianova – Graduate Student, Ural Research Institute of Maternity and Child Care. E-mail: k.d.lukianova@mail.ru

Elizaveta M. Minyailo – Medical Resident, Ural Research Institute of Maternity and Child Care.

Predictors of the development of SUI are previous births through the vaginal birth canal, their number is more than three, births weighing more than 4000 grams and complicated by obstetric injuries. When evaluating comorbidities, it was found that patients with SUI were statistically significantly more likely to suffer from diseases of the cardiovascular and respiratory systems, as well as from disorders of carbohydrate metabolism.

Conclusion. The data obtained indicate the need and extreme importance of taking anamnesis, questioning women according to questionnaires, and clinical examination. The above measures should be paramount in the diagnostic search along with routine instrumental and laboratory diagnostics of stress incontinence.

Keywords: predictors, stress urinary incontinence

For citation: Mikhelson AA, Lugoviykh EV, Lazukina MV, Varaksin AN, Lukyanova KD, Minyaylo EM. Clinical and anamnestic predictors of stress urinary incontinence in women. *Gynecology*. 2022;24(1):51–56. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201333

Недержание мочи (НМ) является одной из наиболее распространенных и тем не менее трудно решаемых проблем в урогинекологии [1]. По данным зарубежных авторов, заболевание встречается у 69% женщин, однако в литературе НМ нередко называют «скрытой проблемой», так как его реальная распространенность точно не установлена [2]. Доля стрессового недержания мочи (СНМ) среди всех случаев НМ составляет 50% [3]. По данным Е.И. Ермаковой, в возрастном периоде от 45 до 70 лет как минимум у каждой пятой женщины встречается СНМ [4]. Каждые 5 лет жизни женщины увеличивают вероятность возникновения НМ в 1,34 раза. Первый пик заболеваемости (30–35%) приходится на возрастной период 50–60 лет, второй возникает у женщин старше 65 лет [5, 6]. Безусловно, потеря мочи у женщин оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни: социальные, физические, психологические, профессиональные и сексуальные, существенно снижая качество жизни [7, 8]. Вышеописанное определяет важное медико-социальное значение данного заболевания [9, 10].

СНМ имеет мультифакториальную природу развития, его основные этиологические и патогенетические факторы на сегодняшний день изучены недостаточно.

СНМ наиболее часто возникает в перименопаузальном периоде. Снижение концентрации эстрогенов, физиологично возникающее в перименопаузе, является причиной нарушения пролиферации эпителия влагалища и уретры, существенно снижая эластичность тканей [11]. Ишемия тканей влагалища, уретры и детрузора, возникающая при нарушении кровоснабжения, вызывает уменьшение трансудации через стенки влагалища, способствуя развитию СНМ. По результатам многоцентрового исследования, проведенного американскими учеными, было установлено, что при наступлении менопаузы у большинства женщин возникают симптомы НМ. Согласно данным И.В. Краснопольской, при развитии СНМ в менопаузальном периоде наиболее часто встречается развитие выраженных функциональных нарушений при умеренных изменениях анатомического строения [12].

К основополагающим факторам развития СНМ относятся акушерско-гинекологические факторы [13]. В группе риска по развитию СНМ находятся женщины, роды которых были быстрыми или стремительными, а также осложнившимися слабостью родовой деятельности, ручным отделением последа, наложением акушерских щипцов [14]. Во время естественных родов происходят перерастяжение тканей родовых путей, повреждение мышц и висцеральной фасции таза. Несмотря на механизмы регенерации тканей тазового дна, исследователи указывают на уменьшение способности к восстановлению структур таза после 3 родов и более по сравнению с таковым у женщин, родивших только 1 раз. Происходит также повреждение нервных структур, возникающая во II периоде родов, когда предлежащая часть плода проходит по родовым путям, оказывая давление на близлежащие нервы. В конце II фазы родов иногда наблюдается поражение полового нерва [15]. Важный вклад в развитие СНМ вносит нарушение обмена коллагена. Повышенная

деградация и снижение его выработки способствуют опущению стенок влагалища, что влечет за собой нарушение подвижности и изменение положения уретры [16].

К факторам риска развития СНМ относятся также нарушения углеводного обмена. Полинейропатии и сосудистые изменения, возникающие при прогрессирующих нарушениях углеводного обмена, приводят к необратимым изменениям во всех системах организма, в том числе и в мочеполовой системе. В крупных исследованиях, включавших женщин, которые страдали сахарным диабетом, был установлен более высокий риск возникновения НМ именно у пациенток с нарушением углеводного обмена, он был выше на 28%. В исследовании С. Lewis и соавт. приняли участие более 10 тыс. женщин в возрасте от 50 до 90 лет. Согласно полученным результатам, риск развития НМ среди женщин, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом, значительно выше – 63% против 20% у пациенток без потребности в инсулинотерапии [17].

Внимания заслуживает метаанализ, проведенный д-ром мед. наук, доктором отделения акушерства и гинекологии и отделения урологии Королевского университета М.-А. Harvey. С целью профилактики СНМ именно во Франции была впервые внедрена и используется методика послеродового восстановления женщин. В ходе исследования установлено, что у 38–61% примигравидных женщин может проявиться СНМ. Симптомы сохраняются у 50% женщин через 8 нед после родов, у 34% пациенток состояние возникает de novo. Меньший риск возникновения (10–16%) наблюдается у женщин, которые были родоразрешены путем кесарева сечения [18].

По данным ряда авторов, СНМ наиболее часто развивается у женщин, которые посещают тренажерные залы или занимаются активными видами спорта [19, 20]. По данным систематического обзора, в который было включено 385 исследований и 7507 женщин, распространенность НМ варьировала от 5,56% при занятиях с низкой ударной нагрузкой до 80% при прыжках на батуте. У спортсменов распространенность НМ колебалась от 10,88 до 80%. Физические упражнения с высокой эффективностью продемонстрировали преобладание в 1,9 раза над упражнениями со средней эффективностью и в 4,59 раза – над низкоэффективными упражнениями. Полученные данные свидетельствуют о том, что занятия спортом, повышающим внутрибрюшное давление, увеличивают распространенность НМ и что тип активности, выполняемый женщинами, также влияет на возникновение данного патологического состояния [21].

Последовательная и квалифицированная диагностика СНМ является залогом успешного хирургического лечения [22]. Первичная диагностика, которая включает тщательный сбор анамнеза, оценку клинических и анамнестических факторов, является первоочередным этапом при решении проблемы СНМ, несмотря на широкое внедрение высокотехнологичных инструментальных диагностических методов.

Цель исследования – определить предикторы развития СНМ у женщин в постменопаузе на основании клинико-анамнестических данных.

Дизайн. Ретроспективное поперечное исследование, включившее 89 женщин, проведено в гинекологическом отделении ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

В 1-ю группу (основную) вошли 57 женщин с СНМ. Во 2-ю группу (группу сравнения) были включены 32 пациентки, которые не страдали СНМ, в возрасте от 55 до 75 лет.

Исследование проведено с помощью опроса и анкетирования пациенток, участвовавших в исследовании, и анализа данных историй болезней.

Материалы и методы

Изучены и проанализированы данные соматического и гинекологического анамнеза, репродуктивной функции, антропометрических данных. Обследование проводилось согласно анкете, в которую были включены следующие данные: жалобы, морфометрические показатели – рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, анамнез заболевания – давность возникновения первых симптомов СНМ, длительность постменопаузы, занятие активными видами спорта. К акушерско-гинекологическим факторам были отнесены количество родов, самопроизвольных выкидышей, медицинских аборт, максимальный вес новорожденных и материнский травматизм – разрывы или разрывы промежности.

Обработка статистических данных проведена посредством использования программ Excel, SPSS Statistics 22.0. У количественных показателей, таких как возраст, вес, рост, ИМТ и др., указаны средние значения и стандартная ошибка. У показателей, характеризующих качественные признаки, указаны абсолютные значения и относительные величины в процентах. Критерием Стьюдента выполнена проверка статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий у количественных переменных с нормальным распределением. Для проверки статистических гипотез для качественных переменных использован критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил $60,84 \pm 4,65$ года, во 2-й – $60,43 \pm 4,90$ года. Таким образом, основная группа пациенток и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, и средние значения возраста в группах не различались статистически значимо по критерию Стьюдента. Здесь и далее при использовании критерия Стьюдента проверялась нормальность распределения признаков в группах (критерий Колмогорова–Смирнова) и равенство дисперсий (по F-критерию Фишера). Для всех указанных ниже показателей не выявлено статистически значимых отличий от нормального распределения и различий дисперсий. По результатам исследования все женщины (100%) в основной группе предъявляли жалобы на непроизвольное подтекание мочи при кашле, нутуживании, смехе и чихании.

Средняя масса тела женщин с СНМ составила $80,73 \pm 10,35$ кг, средний рост – $161,5 \pm 5,81$ см, в группе сравнения – $76,5 \pm 12,73$ кг и $162,4 \pm 6,10$ см соответственно. Средний ИМТ в основной группе составил $30,94 \pm 3,58$ кг/м², $29,07 \pm 5,03$ кг/м² – в группе сравнения ($p < 0,05$; рис. 1). Определено, что пациентки, имевшие ожирение 1-й степени, статистически значимо чаще встречались в группе с СНМ.

При оценке акушерского анамнеза были проанализированы количество беременностей, родов, медицинских аборт, самопроизвольных выкидышей и особенности родоразрешения пациенток. Оценка акушерских факторов

Рис. 1. Индекс массы тела в группах исследуемых женщин, «усы» показывают 95% доверительные интервалы для средних значений.

Fig. 1. Body mass index in study women groups, "whiskers" show 95% confidence intervals for the mean values.

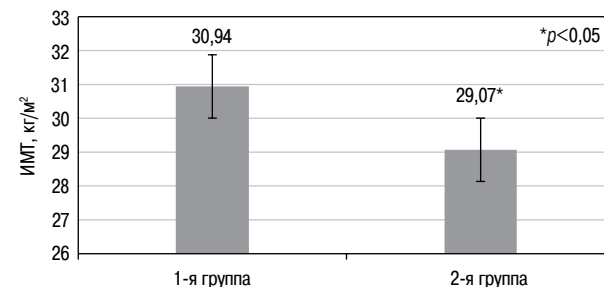
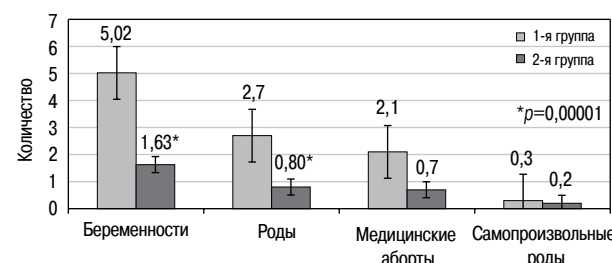


Рис. 2. Акушерско-гинекологический анамнез.

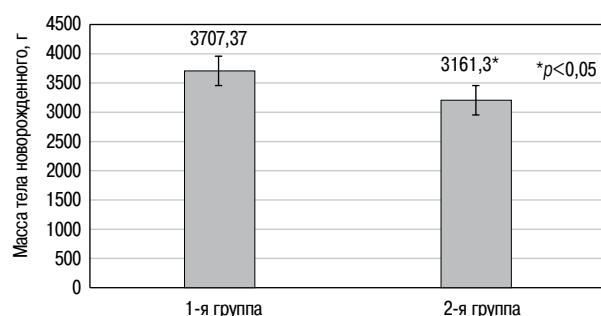
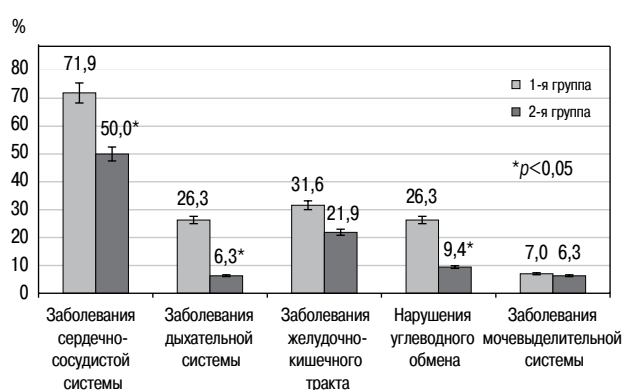
Fig. 2. Obstetric and gynaecological history.



риска показала их значительный вклад в развитие нарушений мочеиспускания. Полученные данные указывают на связь НМ с числом беременностей. Среднее количество беременностей в основной группе составило $5,02 \pm 1,89$, в группе сравнения – $1,63 \pm 0,55$, из них среднее количество родов в 1-й группе – $2,67 \pm 1,17$, во 2-й – $0,78 \pm 0,55$ (рис. 2). С увеличением числа беременностей вероятность развития СНМ повышается: статистически значимая связь обнаружена по критерию χ^2 ($p = 0,00001$) и коэффициенту корреляции Спирмена ($r_s = +0,788$; $p = 0,00001$). Также была получена статистически значимая связь СНМ и числа родов ($p = 0,00001$) по критерию χ^2 и коэффициенту Спирмена ($r_s = +0,764$). Таким образом, прослеживается явная тенденция к увеличению доли женщин с НМ с увеличением числа родов.

В группе женщин с СНМ средний показатель максимальной массы тела новорожденного и стандартное отклонение составили $3707,4 \pm 447,7$ г, в группе сравнения – $3161,3 \pm 517,8$ г (различия средних значений статистически значимо, $p < 0,05$ по критерию Стьюдента); рис. 3.

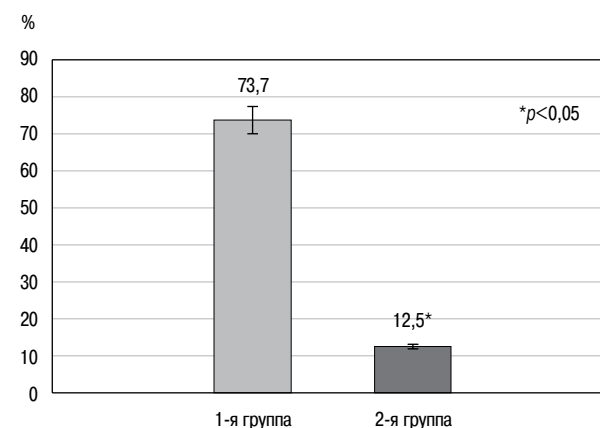
Анализ данных материнского травматизма также продемонстрировал тенденцию к возникновению СНМ у женщин, роды которых осложнились травмой промежности. У 38 (66,7%) из 57 женщин в группе с СНМ в анамнезе роды осложнились разрывом промежности. При анализе данных было выявлено, что наличие разрыва промежности резко увеличивает долю женщин с СНМ. Из 40 женщин с разрывом промежности в анамнезе 38 столкнулись с проблемой СНМ, в то время как из 49 женщин без разрыва СНМ выявлено только у 19; различия статистически значимы по критерию χ^2 ($p = 0,001$) и коэффициенту корреляции Спирмена ($r_s = +0,583$; $p = 0,001$). Рассечение промежности в потужном периоде также увеличивает вероятность появления СНМ,

Рис. 3. Максимальная масса тела новорожденного.**Fig. 3. Maximum body weight of the newborn.****Рис. 4. Структура сопутствующей патологии.****Fig. 4. Structure of comorbidities.**

связь статистически значима по критерию χ^2 ($p=0,001$) и коэффициенту корреляции Спирмена ($r_s=+0,481$; $p=0,001$). У 30 из 31 женщины с эпизиотомией или перинеотомией в анамнезе возникли симптомы НМ, в то время как из 58 женщин без эпизиотомии или перинеотомии СНМ выявлено только у 27 женщин; различия статистически значимы по критерию χ^2 ($p=0,001$) и коэффициенту корреляции Спирмена ($r_s=+0,499$; $p=0,001$). Следовательно, предикторами развития СНМ являются предшествующие вагинальные роды, их количество более 3, роды массой плода более 4000 г, осложнившиеся акушерским травматизмом.

При анализе характера экстрагенитальной патологии у женщин было установлено, что у пациенток с СНМ чаще зарегистрированы заболевания сердца и сосудов, дыхательной системы и нарушение углеводного обмена ($p<0,05$ по критерию χ^2). В структуре сердечно-сосудистой патологии преобладала гипертоническая болезнь (95,1%), а среди заболеваний органов дыхания – бронхиальная астма (86,7%). В ходе исследования было выявлено преобладание сахарного диабета 1 и 2-го типов среди нарушений углеводного обмена с частотой встречаемости 86,7% (рис. 4). У 23,1% пациенток было указание на наличие сахарного диабета 1-го и у 76,9% женщин – 2-го типа.

Статистически значимые различия у женщин в группах наблюдения также были выявлены в возрасте наступления менопаузы и ее длительности. Средний возраст и стандартное отклонение для наступления менопаузы в группе пациенток с СНМ составили $49,92 \pm 3,94$ года, в группе сравнения – $53,46 \pm 3,00$ года ($p<0,05$ по критерию Стьюдента). Длительность менопаузы в основной группе – $10,91 \pm 5,74$ года,

Рис. 5. Занятие активными видами спорта.**Fig. 5. Exercise in active sports.**

в группе сравнения – $6,968 \pm 4,20$ года ($p<0,05$ по критерию Стьюдента). При анализе возраста наступления менопаузы и ее длительности до возникновения первых симптомов СНМ определена связь, указывающая на возникновение СНМ у женщин, у которых затухание функции яичников произошло в более раннем возрасте.

Распространенность занятий видами спорта, в процессе которых происходит резкое увеличение внутрибрюшного давления (спортивная гимнастика, тяжелая атлетика, гребля, теннис), как провоцирующий фактор риска развития СНМ в 1-й группе женщин статистически значимо преобладает по сравнению со 2-й группой женщин. В основной группе 73,7% пациенток в анамнезе занимались или занимаются активными видами спорта на сегодняшний день. В группе сравнения на занятия активными видами спорта ранее или в настоящее время указали только 12,5% женщин (рис. 5). Согласно полученным данным, занятия активными видами спорта статистически значимо повышают вероятность развития СНМ ($p<0,01$ по критерию χ^2 ; $r_s=+0,499$).

Обсуждение

СНМ по праву считается полиэтиологическим заболеванием. Результаты, полученные в ходе исследования, демонстрируют, что нарушение жирового обмена – ИМТ более $30,0 \text{ кг/м}^2$, повышающее абдоминальное давление, – является важным фактором, способствующим развитию СНМ. Согласно данным И.А. Лапиной и соавт., ожирение является модифицируемым фактором риска развития генитального пролапса и СНМ за счет повышения внутрибрюшного давления, а также воздействия на нейромускулярную активность структур мочеиспускательного тракта [23]. Более того, наличие ожирения как ведущего компонента метаболического синдрома способствует повышению риска рецидивирования пролапса гениталий и НМ в отдаленном послеоперационном периоде [24].

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза пациенток, вошедших в исследование, выявлено, что основополагающими факторами развития СНМ являются предшествующие вагинальные роды, их количество более 3, родоразрешение плодом массой более 4000 г, осложнившееся акушерским травматизмом. Однако ряд авторов в своих исследованиях доказали, что основную роль играет не количество, а особенности родов. Оперативные родоразрешения (акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода) являются патогенетической причиной образования соединитель-

нотканых рубцов вместо волокон коллагена и эластина пубоуретральной связки [14, 25].

Определена связь возраста наступления и длительности менопаузы с возникновением первых симптомов СНМ, указывающая на манифестацию СНМ у тех женщин, у которых снижение функции яичников произошло в более раннем возрасте. По данным Д.М. Абдеевой и соавт., дефицит эстрогенов является ведущим этиологическим фактором развития СНМ [26]. Однако в результате исследования Т.С. Диковой и соавт., целью которого было определение гормонального статуса пациенток с пролапсом гениталий и НМ, был выявлен достаточный уровень эстрадиола у пациенток с клинической картиной гипоэстрогенного состояния, что свидетельствует о поражении рецепторов нижнего отдела мочеполового тракта, а не о снижении функции желез. Гормональный статус у женщин с пролапсом гениталий и без него не различался [27].

Анализ коморбидности пациенток показал преобладание заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также нарушений углеводного обмена среди женщин с СНМ. Сахарный диабет 1-го и 2-го типов занимает первоочередное место среди всех нарушений углеводного обмена, так же как и бронхиальная астма – среди заболеваний органов дыхания. Е.И. Русина в своем исследовании по выявлению факторов риска развития смешанного НМ отмечает большой вклад сахарного диабета в развитие недержания мочи [28]. Тем временем Американским обществом гериатрии сформулированы требования, в которых говорится о необходимости проведения скрининга на НМ у пациенток, страдающих сахарным диабетом [29].

Полученные в ходе исследования данные констатируют, что внезапное повышение внутрибрюшного давления при занятии активными видами спорта является ведущим патогенетическим фактором развития СНМ, которое морфологически и функционально изменяет соединительную ткань, непосредственно повреждая связочный аппарат. В исследовании 2016 г., которое включило в себя 278 спортсменок, был проведен анализ распространенности СНМ и риска его развития среди спортсменок, занимающихся разными видами спорта. По результатам исследования был выявлен высокий риск развития СНМ у волейболисток по сравнению с женщинами, занимающимися другими видами спорта [30]. Систематический обзор и метаанализ, опубликованные португальскими исследователями в 2020 г., также подтвердили, что волейбол (спорт с высокой ударной нагрузкой) является видом спорта с самой высокой распространенностью СНМ [31]. Однако на сегодняшний день нет достаточного количества исследований отечественных ученых с большим количеством выборок пациенток, которые бы демонстрировали связь между занятиями активными видами спорта и возникновением СНМ.

Заключение

В ходе исследования были выявлены основные клинико-анамнестические предикторы возникновения СНМ у женщин в постменопаузе, такие как число беременностей более 3 и количество родов более 2, материнский травматизм, роды крупным плодом, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушение углеводного обмена – сахарный диабет 1 и 2-го типов, ранний возраст наступления менопаузы, занятия активными видами спорта (спортивная гимнастика, тяжелая атлетика, гребля, теннис).

Владение знаниями о предикторах развития СНМ открывает возможности разработки профилактических мероприятий, которые будут направлены в первую очередь

на снижение распространенности данного патологического состояния у женщин.

По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о необходимости и крайней важности сбора анамнеза, анкетирования женщин согласно опросникам, клинического осмотра. Вышеперечисленные мероприятия должны быть первостепенными в диагностическом поиске наряду с рутинной инструментальной и лабораторной диагностикой. Зная клинико-анамнестические предикторы развития, доктора могут сформировать группу женщин высокого риска по возникновению СНМ, обеспечивая его профилактику и раннюю диагностику. Создание прогностической математической модели для индивидуального расчета риска развития СНМ могло бы способствовать более внимательному отношению женщин к своему здоровью, что повлечет за собой своевременное лечение данного патологического состояния и в конечном счете – улучшение качества жизни.

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. Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Петлевые операции в лечении недержания мочи. *Урология*. 2017;4(18):97-101 [Gvozdev MY, Pushkar DY. Sling procedures to treat urinary incontinence in the Russian Federation. *Urologiia*. 2017;4(18):97-101 (in Russian)]. DOI:10.18565/urol.2017.4.97-101
2. Bardsley A. An overview of urinary incontinence. *Br J Nurs*. 2016;25(18):S14-21. DOI:10.12968/bjon.2016.25.18.S14
3. García-Sánchez E, Ávila-Gandía V, López-Román J, et al. What Pelvic Floor Muscle Training Load is Optimal in Minimizing Urine Loss in Women with Stress Urinary Incontinence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4358. DOI:10.3390/ijerph16224358
4. Ермакова Е.И. Инъекционный метод лечения стрессового недержания мочи (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(6):31-4 [Ermakova EI. Stress urinary incontinence: injection method of treatment (literature review). *Gynecology*. 2018;20(6):31-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180071
5. Касян Г.Р., Куприянов Ю.А. Функциональные аспекты различных форм недержания мочи у женщин. *Медицинский совет*. 2014;19:56-60 [Kasjan GR, Kuprijanov JuA. Funkcional'nye aspekty razlichnyh form nederzhanija mochi u zhenshhin. *Medicinskij sovet*. 2014;19:56-60 (in Russian)].

6. Краснополяский В.И., Буянова С.Н., Чечнева М.А., и др. Патогенетические подходы к лечению мочевого инконтиненции у женщин. *Патогенез*. 2011;9(1):50-4 [Krasnopol'skij VI, Bujanova SN, Chechneva MA, et al. Patogeneticheskie podhody k lecheniju mochevoj inkontinencii u zhenshhin. *Patogenez*. 2011;9(1):50-4 (in Russian)].
7. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Качество жизни у женщин после slingовой коррекции стрессового недержания мочи. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;5:28 [Loran OB, Seregin AV, Dovlatov ZA. Life quality at women after sling correction of stressful urinary incontinence. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;5:28 (in Russian)].
8. Кравцова Н.А., Мелконьянц Т.Г., Гвоздев М.Ю., Крутова В.А. Хирургическая коррекция стрессового недержания мочи. *Урология*. 2016;4:35-41 [Kravcova NA, Melkon'janc TG, Gvozdev MJu, Krutova VA. Hirurgicheskaja korrekcijsja stressovogo nederzhanijsja mochi. *Urologija*. 2016;4:35-41 (in Russian)].
9. Баяшова А.С., Каусова Г.К. Оценка качества жизни женщин, страдающих недержанием мочи. *Вестник КазНМУ*. 2019;1:277-8 [Bajashova AS, Kausova GK. Ocenka kachestva zhizni zhenshhin stradzajushhih nederzhaniem mochi. *Vestnik KazNMU*. 2019;1:277-8 (in Russian)].
10. Галько А.А., Плетнер Д.Л., Самусевич В.А. Хирургическая реконструкция тазового дна при стрессовом недержании мочи. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2017;2:113-7 [Gal'ko AA, Pletner DL, Samusevich VA. Hirurgicheskaja rekonstrukcijsja tazovogo dna pri stressovom nederzhanii mochi. *Mediko-social'nye problemy invalidnosti*. 2017;2:113-7 (in Russian)].
11. Беженарь В.Ф., Гусева Е.С., Цыпурдеева А.А., и др. Сравнительная оценка качества жизни больных после коррекции генитального пролапса различными синтетическими имплантатами. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;2-3(5):16-25 [Bezhenar' VF, Guseva ES, Cypurdeeva AA, et al. Sravnitel'naja ocenka kachestva zhizni bol'nyh posle korrekcijs genital'nogo prolapsa razlichnymi sinteticheskimi implantatami. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;2-3(5):16-25 (in Russian)].
12. Краснополяская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:82-6 [Krasnopol'skaja IV. Pelvic floor dysfunction in women: clinical presentation, diagnosis, and principles of treatment. *Obstetrics and gynecology*. 2018;2:82-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.2.82-86
13. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Коноплянников А.Г., Пушкарь Д.Ю. Клинические рекомендации. Недержание мочи у женщин. М. 2016 [Kasjan GR, Gvozdev MJu, Konopl'annikov AG, Pushkar' DJu. Klinicheskie rekomendacii. Nederzhanie mochi u zhenshhin. Moscow. 2016 (in Russian)].
14. Кира К.Е. Эффективность хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин с использованием синтетических имплантатов и аутологичных тканей влагалища. *Вестник НМХЦ Н.И. Пирогова*. 2020;2:74-80 [Kira KE. Jefferktivnost' hirurgicheskogo lechenijsja stressovogo nederzhanijsja mochi u zhenshhin s ispol'zovaniem sinteticheskikh implantatov i autologichnyh tkanej vlagalishha. *Vestnik NMHC NI Pirogova*. 2020;2:74-80 (in Russian)].
15. Ptak M, Ciećwież S, Brodowska A, et al. The effect of pelvic floor muscles exercise on quality of life in women with stress urinary incontinence and its relationship with vaginal deliveries: a randomized trial. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1-7. DOI:10.1155/2019/5321864
16. Боташева Д.А., Адамян Л.В., Данилов А.Ю. Генетические и ферментативные маркеры пролапса гениталий. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. М.: МЕДИ Экспо, 2010; p. 213-4 [Botasheva DA, Adamyan LV, Danilov AJu. Geneticheskie i fermentativnye markery prolapsa genitalij. Novye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij. Pod. red. GT Suhikh, LV Adamjan. Moscow: MEDI Ekspo, 2010; p. 213-4 (in Russian)].
17. Lewis CM, Schrader R, Many A, et al. Diabetes and urinary incontinence in 50- to 90-year-old women: A cross-sectional population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):2154-8. DOI:10.1016/j.ajog.2005.07.095
18. Harvey M-A. Pelvic Floor Exercises During and After Pregnancy: A Systematic Review of Their Role in Preventing Pelvic Floor Dysfunction. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2003;25(6):487-98. DOI:10.1016/S1701-2163(16)30310-3
19. McKenzie S, Watson T, Thompson J, Briffa K. Stress urinary incontinence is highly prevalent in recreationally active women attending gyms or exercise classes. *Int Urogynecol J*. 2016;27(8):1175-84. DOI:10.1007/s00192-016-2954-3
20. Yang J, Cheng JW, Wagner H, et al. The effect of high impact crossfit exercises on stress urinary incontinence in physically active women. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):749-56. DOI:10.1002/nau.23912
21. de Mattos Lourenco TR, Matsuoka PK, Baracat EC, Haddad JM. Urinary incontinence in female athletes: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2018;29(12):1757-63. DOI:10.1007/s00192-018-3629-z
22. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснополяская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. М.: МЕДИ Экспо, 2019 [Chechneva MA, Bujanova SN, Popov AA, Krasnopol'skaja IV. Ul'trazvukovaja diagnostika prolapsa genitalij i nederzhanijsja mochi u zhenshhin. Moscow: MEDI Ekspo, 2019 (in Russian)].
23. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., и др. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. *Гинекология*. 2021;23(3):1757-63 [Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, et al. Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome. *Gynecology* 2021;23(3):1757-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200962
24. Pomian A, Lisik W, Kosieradzki M, Barcz E. Obesity and Pelvic Floor Disorders: A Review of the Literature. *Med Sci Monit*. 2016;22:1880-6. DOI:10.12659/MSM.896331
25. Ковалева Л.А. Нарушения мочеиспускания у женщин различных возрастных групп: взгляд гинеколога. *Медицинский алфавит*. 2016;3(27):10-3 [Kovaleva LA. Narushenijsja mocheispuskanijsja u zhenshhin razlichnyh vozrastnyh grupp: vzgljad ginekologa. *Medicinskij alfavit*. 2016;3(27):10-3 (in Russian)].
26. Абдеева Д.М., Балан В.Е., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Анализ факторов риска развития стрессового недержания мочи у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;6(2):41-7 [Abdeeva DM, Balan VE, Donnikov AE, Trofimov DY. Analysis of risk factors of the stress urinary incontinence in women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(2):41-7 (in Russian)].
27. Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А., Тихонова Л.В. Гормональный профиль пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи. *Вестник ВГМУ*. 2011;10(4):61-4 [Divakova TS, Micevich EA, Tihonova LV. Gormonal'nyj profil' pacientok s prolapsom genitalij i nederzhaniem mochi. *Vestnik VGMU*. 2011;10(4):61-4 (in Russian)].
28. Русина Е.И. Клинико-анамнестические факторы риска смешанного недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(3):33-9 [Rusina EI. Kliniko-anamnesticheskie faktory riska smeshannogo nederzhanijsja mochi u zhenshhin. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;64(3):33-9 (in Russian)].
29. Cegelka A. Guidelines Abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 Update. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(11):2020-6. DOI:10.1111/jgs.12514
30. Hagovska M, Švihra J, Buková A, et al. Prevalence and risk of sport types to stress urinary incontinence in sportswomen: A cross-sectional study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(6):1957-64. DOI:10.1002/nau.23538
31. Pires T, Pires P, Moreira H, Viana R. Prevalence of Urinary Incontinence in High-Impact Sport Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hum Kinet*. 2020;73(1):279-88. DOI:10.2478/hukin-2020-0008

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Акушерская травма промежности: современный взгляд на проблему. Проспективное исследование

Л.В. Токтар, М.Р. Оразов, К.И. Ли[✉], В.Е. Пак, И.А. Самсонова, М.В. Крестинин

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

Аннотация

Обоснование. Травма промежности в родах все еще остается распространенной проблемой акушерства. Вопрос об этиологии и факторах риска до сих пор крайне дискуссионный. Высокий риск отдаленных последствий перинеальных травм создает необходимость своевременного прогнозирования и эффективной профилактики этого осложнения родов, что представляется основным резервом по снижению в будущем недостаточности тазового дна и сопряженных с ней патологических состояний.

Цель. Установить основные предикторы акушерской травмы промежности.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 110 женщин, наблюдавшихся амбулаторно, а затем родивших на клинических базах кафедр акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Москва) в период с сентября 2020 по январь 2022 г. Наблюдение за пациентками начиналось со дня первой явки в женскую консультацию, продолжаясь на протяжении всей беременности. Особое внимание в программе изучения было уделено комплексному перинеологическому обследованию.

Результаты. В 1-й группе отмечалось множество разрывов I и II степени (n=37, 33% и n=24, 29%) и полностью отсутствовали разрывы III степени. Во 2-й группе встречались разрывы промежности III степени, частота составила (n=5, 2,1%), но все же их число уступало разрывам I и II степени (n=10, 26% и n=15, 14%). В 3-й группе анализ показал небольшую частоту разрывов промежности I и II степени (n=8, 11% и n=17, 18%) и сопоставимое со 2-й группой число разрывов III степени (n=8, 2,6%). Эпизиотомию во всех группах провели в диапазоне от 7 до 9%, строго по акушерским показаниям.

Заключение. Согласно полученным данным, наиболее значимыми клинико-анамнестическими предикторами акушерской травмы промежности стали аборт в анамнезе, хронические заболевания ЛОР-органов и мочевыделительной системы, нарушение микробиоценоза влагалища (неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз), изменение pH среды влагалища, низкий тонус промежности, наличие рубца на промежности.

Ключевые слова: акушерская травма промежности, факторы риска, нарушение биоценоза

Для цитирования: Токтар Л.В., Оразов М.Р., Ли К.И., Пак В.Е., Самсонова И.А., Крестинин М.В. Акушерская травма промежности: современный взгляд на проблему. Проспективное исследование. Гинекология. 2022;24(1):57–64. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201422

ORIGINAL ARTICLE

Obstetric perineal trauma: a modern view of the problem. A prospective study

Liliya R. Toktar, Mekan R. Orazov, Kseniya I. Li[✉], Veranika E. Pak, Irina A. Samsonova, Mikhail V. Krestinin

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

Abstract

Trauma to the perineum during childbirth is still a common obstetric problem. The question of etiology and risk factors is still extremely debatable. The high risk of long-term consequences of perineal injuries creates the need for timely prediction and effective prevention of this complication of childbirth, which seems to be the main reserve for reducing future pelvic floor insufficiency and associated pathological conditions.

Background. Perineal trauma during childbirth is still a common problem in obstetrics. Also, a high percentage of long-term consequences of perineal injuries creates the need for timely prediction and effective prevention of perineal trauma during childbirth, which is relevant today.

Aim. To identify the main predictors of the risk of developing obstetric perineal injury.

Materials and methods. We conducted a prospective randomized study between September 2020 and January 2022, which included 110 pregnant women. The observation of the patients began from the day of the first visit to the antenatal clinic and throughout pregnancy and the postpartum period, much attention was paid to a comprehensive perineological examination.

Results. In group 1, a large number of grade I and II tears (n=37, 33% and n=24, 29%) were noted, and grade III tears were completely absent. In group 2, there were grade III perineal tears, the frequency was (n=5, 2.1%), but still their number was inferior to grade I and II tears (n=10, 26% and n=15, 14%). In group 3, the analysis showed a low frequency of perineal tears of I and II degrees (n=8, 11% and n=17, 18%) and a number of tears of degree III comparable to group 2 (n=8, 2.6%). Episiotomy in all groups was carried out in the range from 7 to 9%, strictly according to obstetric indications.

Conclusion. According to the data obtained, the most significant clinical and anamnestic predictors of obstetric perineal trauma were: frequent abortions in anamnesis, chronic diseases of the ENT organs and the urinary system, vaginal dysbiosis (nonspecific vaginitis, bacterial vaginosis), changes in the pH of the vaginal environment, low tone of the perineum, the presence of scar on the perineum.

Keywords: perineal obstetric injury, risk factors, vaginal dysbiosis

For citation: Toktar LR, Orazov MR, Li KI, Pak VE, Samsonova IA, Krestinin MV. Obstetric perineal trauma: a modern view of the problem. A prospective study. Gynecology. 2022;24(1):57–64. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201422

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ли Ксения Игоревна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: li_ks@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2391-1600

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

✉ **Kseniya I. Li** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: li_ks@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2391-1600

Liliya R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4363-3620

Введение

Одной из важных проблем современного акушерства до сих пор остаются травмы мягких родовых путей, осложняющие роды *per vias naturales*. Разрыв промежности – одна из самых распространенных родовых травм [1], а рассечение промежности акушеры проводят почти в каждом пятом влагалищных родах [2]. Представления о частоте возникновения этого осложнения родов достаточно противоречивы и широко варьируют: от 6,5 до 80% [3–5].

Неснижающаяся частота акушерской травмы промежности создает проблему отдаленных последствий – несостоятельности (недостаточности) тазового дна (НТД), мочевого и анальной инконтиненции, сексуальной дисфункции – и выступает продромом пролапса тазовых органов [6–8]. Частота НТД и пролапса тазовых органов в России достигает 40–60%, что соответствует мировым данным [9]. Связанное с патологическим состоянием тазового дна ухудшение качества жизни женщин, а также увеличение финансовых расходов здравоохранения делает проблему своевременного прогнозирования и эффективной профилактики травмы промежности в родах не только медицинской, но и социальной, и экономической [9–11]. В связи с этими обстоятельствами изучение главного этиологического фактора НТД – акушерской травмы промежности, поиск путей уменьшения их числа, в том числе при помощи методов прогнозирования, представляется резервом по оздоровлению женской популяции.

Изучение причин акушерских перинеальных травм, перенесенных в медицинской периодике, ограничивается наиболее очевидными факторами риска: сроком гестации продолжительностью второго периода родов, размерами плода [12, 13]. Неоправданно малоизученным фактором риска разрыва промежности в родах до сих пор является нарушение биоценоза влагалища. Известно, что высокая частота возникновения дисбиоза влагалища в период гестации обусловлена рядом факторов: изменениями гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами [13–15]. Нарушение pH влагалищной жидкости и биоценоза влагалища может приводить к изменению pH и эластических свойств тканей промежности. По мере ухудшения микроэкологии влагалища увеличивается риск травматизации в родах [16–18]. В дальнейшем у пациенток с перинеальными повреждениями, полученными в родах, мы отмечаем одно из проявлений НТД – зияние половой щели. Разомкнутость introitus vaginae, в свою очередь, приводит к нарушению биоценоза влагалища и поддержанию этого патологического состояния, а значит, развитию трав-

мы промежности уже в повторных родах. Таким образом, создается замкнутый круг: дисбиоз влагалища–травма тазового дна–НТД (зияние половой щели)–дисбиоз влагалища–травма тазового дна в повторных родах. Отсюда следует, что после первых родов, осложненных травмой промежности, на фоне изменения биоценоза влагалища растет риск НТД [13]. Это совпадает с исследованиями двадцатилетней давности, проведенными на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов [19–21].

Разноречивые мнения по вопросам этиологии и патогенеза акушерской травмы промежности, отсутствие патогенетически обоснованных методов прогнозирования и профилактики, а также четких алгоритмов диагностики и рациональной тактики лечения отдаленных последствий травмы промежности определяют актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – изучить состояние промежности в зависимости от срока гестации и определить основные предикторы перинеальной травмы в родах.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование с ретроспективным формированием групп пациенток.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- одноплодная беременность;
- головное предлежание плода;
- перво- и повторнородящие роженицы;
- роды через естественные родовые пути;
- информированное согласие пациентки на участие в программе изучения промежности.

Критерии исключения:

- наличие инфекционного процесса у роженицы (ВИЧ, вирусный гепатит и т.п.);
- тяжелые экстрагенитальные заболевания у матери;
- хориоамнионит;
- операция акушерских щипцов или вакуум-экстракция плода;
- отказ пациентки от проведения дополнительных исследований.

Условия проведения

Проспективное когортное исследование проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (Москва) в филиале ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова «Родильный дом №25» (Москва) в период с сентября 2020

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН, врач акушер-гинеколог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Пак Вераника Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: pve2609@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5485-3883

Самсонова Ирина Алексеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9403-2921

Крестинин Михаил Владимирович – аспирант каф. акушерства и гинекологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: krestinin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3629-9641

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

Veranika E. Pak – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: pve2609@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5485-3883

Irina A. Samsonova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: Iris.samsonova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9403-2921

Mikhail V. Krestinin – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: krestinin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3629-9641

Таблица 1. Гинекологические заболевания

Table 1. Gynecological diseases

Группы	Невоспалительные заболевания шейки матки		Лейомиома матки		Вагиниты		Бактериальный вагиноз		Гиперпластические процессы эндометрия		Эндометриоз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	12	25,0	5	11,2	13	33,6	10	29,8	4	10,0	4	10,0
2-я	7	21,8	3	6,9	9	44,8	8	37,9	2	5,4	3	8,1
3-я	8	22,4	7	21,7	11	52,3*	15	60,5*	5	15,2	3	9,1

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении 3-й группы с другими группами.Note. * $p < 0.05$ when comparing group III with other groups.

по январь 2022 г. В исследование включили 110 беременных, наблюдение за которыми начинали со дня первой явки в женскую консультацию и продолжали на протяжении всей беременности.

Пациентки были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – первородящие ($n=58$);
- 2-я группа – повторнородящие без рубца на промежности ($n=26$);
- 3-я группа – повторнородящие с рубцом на промежности ($n=26$).

Методы исследования

Тактика ведения беременных во всех группах осуществлялась в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями. Для достижения цели исследования каждой пациентке при первом обращении и в 36 нед гестации проводили:

- стандартное гинекологическое исследование (осмотр наружных половых органов, осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование);
- оценку состояния промежности с вычислением промежностного индекса – PI (приложение) [21];
- манометрию промежности с помощью перинеометра IEase XFT-0010 [10];
- оценку микробиоценоза влагалища (рН-метрия, бактериологическое и бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом МИ ФГАОУ ВО РУДН (протокол №31, дата подписания 14.02.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладного пакета IBM SPSS Statistics 20 (США). Значимость различий между группами определяли при помощи t-критерия Стьюдента. Оценку факторов риска осуществляли методом вычисления отношения шансов, позволяющим сравнить группы исследуемых по частоте их выявления.

Результаты

Участники исследования

За исследуемый промежуток времени в указанном родильном доме на учет по беременности встало 1328 женщин, из них 901 первобеременная и 427 повторнобеременных пациенток. Когорта оказалась набрана, когда методом сплошной выборки с учетом соблюдения критериев включения и исключения в исследовании оказались 110 пациенток, разделенных впоследствии на 3 группы сравнения

относительно паритета и, для повторнородящих, с учетом верификации перинеальной травмы в анамнезе (рубец на промежности).

Средний возраст беременных в 1-й группе составил $29,8 \pm 4,6$, во 2-й – $33,5 \pm 4,1$, в 3-й – $33,8 \pm 4,4$ года ($p < 0,05$ между 1 и 2-й, 1 и 3-й группами).

Основные результаты исследования

Гинекологический анамнез в группах не имел существенных различий. Возраст менархе, менструальный цикл, особенности половой жизни не отличались по показателям в каждой группе и соответствовали общепопуляционным значениям.

При анализе гинекологической патологии (табл. 1) частота невоспалительных заболеваний шейки матки, так же как и частота доброкачественных образований тела матки, в изученных группах была сопоставимой. Доброкачественные заболевания яичников, гиперпластические процессы эндометрия и эндометриоз встречались достаточно редко.

Обращает на себя внимание тот факт, что вагиниты вне беременности осложняли анамнез 93 (59,7%) пациенток изученной когорты, значимо чаще встречаясь среди рожавших женщин: во 2 и 3-й группах по сравнению с 1-й группой. При этом вагиниты имели рецидивирующий характер с частыми (до 3 раз в год) обострениями. Бактериальный вагиноз также значимо чаще осложнял гинекологический анамнез пациенток 3-й группы (рожавшие и с травмированной промежностью). В целом 2/3 женщин изученной когорты указывали на рецидивирующие нарушения биотопа влагалища до настоящей беременности, требовавшие обращения к врачу и проведения терапии.

Данные акушерского анамнеза в изученных группах тоже имели некоторые различия. Так, искусственные аборты осложняли анамнез у 12 (5,3%) женщин из 1-й группы, что значимо реже, чем у пациенток 2 и 3-й групп ($n=4$, 7,2%; $p=0,057$ и $n=9$, 9,8%; $p=0,08$ соответственно). Частота самопроизвольных выкидышей встречалась чаще в группе повторнородящих без рубца на промежности: $n=19$ (8,5%) против $n=11$ (4,2%) в группе первородящих и $n=10$ (5,1%) повторнородящих с рубцом на промежности соответственно ($p=0,031$ во 2-й группе, $p=0,059$ в 1-й группе, $p=0,062$ в 3-й группе). При анализе интергенетического промежутка во 2 и 3-й группах пациенток статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,067$). Среднее время между предыдущими родами и данной беременностью составило $2,1 \pm 3,2$ года во 2-й группе и $2,5 \pm 4,6$ – в 3-й.

Соматический анамнез был отягощен у большинства пациенток изученной когорты. Превалирующими заболеваниями, распространенными в каждой группе, были воспалительные заболевания мочевыделительной системы ($n=69$, 45%) и ЛОР-органов ($n=56$, 40%), однако значимых различий по их распространенности между группами зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Таблица 2. Осложнения данной беременности**Table 2. Complications of this pregnancy**

Группы	Вагиниты		Гестационный сахарный диабет		Анемия		Чрезмерная прибавка массы тела		Отеки нижних конечностей	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	25	52,4	22	50,9	15	37,3	17	39,8	10	42,1
2-я	13	58,1	11	50	9	43,1	8	40,4	9	43,1
3-я	19	72,7	10	47,7	11	51,8	8	40,4	11	51,8

Примечание. Статистически значимые различия при сравнении групп не выявлены ($p>0,05$).Note. No statistically significant differences were found when comparing groups ($p>0,05$).**Таблица 3. Оценка «высоты» промежности, $M\pm m$** **Table 3. Evaluation of the "height" of the perineum, $M\pm m$**

Группы	Первая явка	p	36 нед гестации	p
1-я	2,7±2,8	0,041	2,5±2,6	0,038
2-я	2,5±2,6	0,062*	2,2±2,0	0,060*
3-я	1,8±2,0	0,049	1,7±1,9	0,045

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении 1 и 3-й групп.Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing groups 1 and 3.**Таблица 4. Состояние половой щели в покое и при напряжении при первом обращении****Table 4. The state of the genital gap at rest and under tension at the first contact**

Группы	Зияет в покое		Зияет при напряжении		Не зияет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	4	3,0	6	5,0	48	92
2-я	5*	22,15	8*	31	8*	31
3-я	5*	22,15	9*	47,3	7*	28,4

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении групп 2 и 3 с 1-й.Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing groups 2 and 3 with group 1.

Значимые различия между группами были выявлены для миопии, где число женщин, страдавших данным заболеванием, увеличивалось от 1-й группы ($n=35$, 15%) к 3-й группе ($n=22$, 87%; $p=0,022$). Анемия до беременности встречалась у каждой третьей пациентки изученной когорты ($n=89$, 63%), однако статистически значимые различия между группами найдены не были ($p=0,51$). Варикозная болезнь вен нижних конечностей имела у подавляющего числа повторнородящих пациенток, при этом между 2 и 3-й группами частота встречаемости заболевания отличалась незначительно ($n=15$ и $n=19$; $p=0,07$). Заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, щитовидной железы, нервной системы встречались одинаково редко и не продемонстрировали статистически значимых различий ($p>0,05$).

Течение беременности по триместрам чаще всего осложнялось заболеваниями, представленными в табл. 2.

Интересно, что жалоб на патологические бели пациентки не предъявляли. Осмотр шейки матки в зеркалах тоже не показал каких-либо отклонений во всех группах. При бимануальном исследовании органов малого таза положение матки в основном было типичным (anteflexio, anteversio uteri). У всех пациенток тело матки было безболезненное при пальпации, мягкой консистенции, увеличенно соответственно срокам беременности, при которых женщины первично обращались к акушеру-гинекологу. Все пациентки имели положительные значения хорионического гонадотропина и протокол ультразвукового исследования, по ре-

Таблица 5. Состояние половой щели в покое и при напряжении в 36 нед гестации**Table 5. State of the genital fissure at rest and under tension at 36 weeks of gestation**

Группы	Зияет в покое		Зияет в напряжении		Не зияет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	5*	4,1	5*	4,4	40*	87
2-я	5	22,15	10	34,7	6	25,7
3-я	7*	39,4	11*	54,2	3*	6,6

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении 1 и 3-й групп.Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing groups 1 and 3.**Таблица 6. Результаты манометрического исследования тазового дна, мм рт. ст.****Table 6. The results of a manometric study of the pelvic floor, mm Hg**

Группы	Первая явка	36 нед	Mean±SD
1-я	87*	81*	84±2,2
2-я	76	70	71±0,7
3-я	69*	67*	63±1,5

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении 1 и 3-й групп.Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing groups 1 and 3.

зультатам которого была подтверждена прогрессирующая маточная беременность. Средний срок беременности при первом обращении не имел статистически значимых различий и составлял 8,8±9 нед ($p>0,05$).

Гинекологическое обследование расширили перинеологическим исследованием с расчетом PI. В первую очередь оценивали «высоту» промежности (расстояние от задней спайки до анального отверстия, мм). При этом статистически значимые различия были выявлены между группами 1 и 3 ($p<0,05$). Однако мы отметили, что в среднем «высота» промежности в группе 1 и в группе 3 по мере прогрессирования беременности незначительно уменьшилась на 0,3–0,5 см (табл. 3).

Особое внимание обращали на сомкнутость половой щели в покое и при напряжении (табл. 4, 5), состояние m. levator ani. За норму считали отсутствие зияния половой щели, независимо от паритета и срока беременности.

При этом было установлено, что во 2 и 3-й группах зияние половой щели встречалось значимо чаще, чем в 1-й группе.

PI в 1-й группе при первой явке и в 36 нед гестации оставался в минимальных значениях 0–1 балл. Во 2-й группе отмечалась тенденция к увеличению индекса в 36 нед гестации с 0 до 3 баллов. В 3-й группе индекс также варьировал от 0 до 4 баллов по мере прогрессирования беременности.

После осмотра каждой пациентке была выполнена пальпация промежности и оценка тонуса с помощью перинеометра IEase XFT-0010 при первой явке и в 36 нед беременности. Полученные данные интерпретировали при помощи Оксфордской шкалы по баллам. Согласно данной клас-

Таблица 7. Результаты pH-метрии влагалища**Table 7. The results of the pH-metry of the vagina**

Группы	Первая явка	36 нед	Mean ± SD
1-я	4,2	3,8	4,1±0,2
2-я	4,4	4,9	4,5±2,6
3-я	4,2	4,5	4,9±1,5

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).
Note. No statistically significant differences were found ($p>0,05$).

Таблица 8. Частота нарушений биоценоза влагалища**Table 8. The frequency of violations of the vaginal biocenosis**

Группы	Первая явка		36 нед	
	абс.	%	абс.	%
1-я	10*	2,5	26*	47,1
2-я	5	4,3	7	9,2
3-я	6*	4,7	11*	51,1

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) выявлены при сравнении групп 1 и 3.
Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) were found when comparing groups 1 and 3.

Таблица 9. Микробиота влагалища у беременных, принимавших участие в исследовании**Table 9. Vaginal microbiota in pregnant women participating in the study**

Виды микроорганизмов	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	30	81,6	11	44,9	14	53,1
<i>E. coli</i>	14	33,4	10	28,9	19	87,9
<i>S. aureus</i>	18	47,2	10	28,9	17	81,4
<i>S. haemolyticus</i>	21	50,4	9	26,4	17	81,4
<i>S. agalactiae</i>	14	43,9	19	87,5	15	76,8

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).
Note. No statistically significant differences were found ($p>0,05$).

сификации, 0–2 балла характеризуют слабое сокращение мышц, чему соответствует сила сокращений 55–65 мм рт. ст; 3–4 балла – хорошее сокращение мышц, сила сокращений 66–85 мм рт. ст; 5 баллов – сильное сокращение мышц, сила сокращений 86–100 мм рт. ст. Значимые различия были обнаружены между 1 и 3-й группами ($p<0,05$). Частота встречаемости «сильного» и «хорошего» сокращения промежности была в 2,3 раза выше в 1-й группе по сравнению с остальными. В группе 3 рожавших женщин с рубцом на промежности преобладали «умеренная» и «слабая» сила сокращения, т.е. тонус промежности ослабевал (табл. 6).

При изучении микробиоценоза влагалища мы обнаружили ряд характерных изменений. Измерение pH показало, что в группах 2 и 3 преобладает щелочная среда, особенно в 36 нед гестации. В 1-й группе pH влагалищной жидкости

Таблица 11. Характеристика травм промежности в родах**Table 11. Characteristics of injuries of the perineum in childbirth**

Параметр	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Разрывы промежности	24*	57,1	7*	23,3	10	52,1
Эпизиотомия	6	9,3	3	8,4	4	7,9

Примечание. *Статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении групп 1 и 2.
Note. *Statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing groups 1 and 2.

также менялся в зависимости от срока гестации, но показатели нормальной кислой среды сохранялись у большего числа женщин (табл. 7).

Интересным наблюдением стало также то, что среда влагалища у первородящих женщин в среднем стала более кислой к окончанию гестации, в то время как у повторнородящих наблюдалось ощелачивание.

При бактериоскопическом исследовании отделяемого влагалища на разных сроках гестации воспалительная реакция была обнаружена у 2,5% беременных 1-й группы ($n=10$), у 4,3% ($n=5$) – 2-й и у 4,7% ($n=6$) пациенток 3-й группы. Причем по мере прогрессирования беременности частота вагинитов возрастала в каждой группе вне зависимости от паритета, но у первородящих и повторнородящих с рубцом на промежности эти особенности были выражены значительно. Однако при сравнении 1 и 3-й групп различия в частоте нарушений биоценоза были статистически значимыми ($p=0,044$; табл. 8).

При бактериологическом исследовании микробиоты влагалища было обнаружено в основном 5 таксонов условно-патогенных микроорганизмов в количестве, превышающем норму: *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae* (табл. 9). В целом эти данные ожидаемо соответствовали не только pH-метрии, но и частоте вагинитов и дисбиозов влагалища у женщин изученной когорты.

Проспективно нами были изучены продолжительность родов, длительность безводного промежутка для поиска возможного интранатального прироста риска травмы промежности. Дополнительно оценено влияние массы тела новорожденных на частоту разрывов промежности в родах (табл. 10).

Все роды велись согласно критериям клинического протокола «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» [22]. Продолжительность родов и длительность безводного промежутка статистически не отличалась от принятых в акушерстве стандартов. Однако обращает на себя внимание тот факт, что частота быстрых и стремительных родов была выше во 2-й группе по сравнению с 3-й группой. Разрывы промежности (табл. 11) встречались во всех группах, причем в 1 и 3-й группах практически с одинаковой частотой: 57,1 и 52,1% соответственно.

Таблица 10. Характеристика родовой деятельности женщин, принимавших участие в исследовании**Table 10. Characteristics of the labor activity of women who participated in the study**

Параметр	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	min	max	Mean±SD	min	max	Mean±SD	min	max	Mean±SD
Продолжительность родов, ч	6	15	12,5±13,9	2	10	6,5±7,1	3,4	9,3	5,6±7,7
Длительность безводного промежутка, ч	0,4	28	7±8,3	0,2	6	2,6±4,4	0,2	5,1	3,4±5,2
Масса тела новорожденного, г	2510	4100	2800±3250	2790	4350	3320±3640	3140	4210	3110±3680

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).
Note. No statistically significant differences were found ($p>0,05$).

Самым интересным наблюдением была констатация факта перинеального повреждения в родах (как разрывов, так и рассечения промежности) с последующим расчетом отношения шансов травм (ОШ).

Обсуждение

Распределение травм промежности по степени разрыва в каждой группе было неоднородным. В 1-й группе отмечалось большое количество разрывов I и II степени ($n=37$, 33% и $n=24$, 29%) и полностью отсутствовали разрывы III степени. В группе 2 встречались разрывы промежности III степени, частота составила ($n=5$, 2,1%), но все же их число уступало разрывам I и II степени ($n=10$, 26% и $n=15$, 14%). В группе 3 анализ показал небольшую частоту разрывов промежности I и II степени ($n=8$, 11% и $n=17$, 18%) и сопоставимое со 2-й группой число разрывов III степени ($n=8$, 2,6%). Эпизиотомию во всех группах провели в диапазоне от 7 до 9%, строго по акушерским показаниям.

При анализе предикторов акушерских травм промежности нами были установлены основные клинично-анамнестические особенности этих пациенток. У первородящих основными предикторами травмы промежности в родах стали:

- рецидивирующие вагиниты и дисбиотические невоспалительные состояния влагалища до беременности (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,88–5,13);
- хронические заболевания ЛОР-органов (ОШ 1,52, 95% ДИ 0,97–3,84);
- хронические заболевания мочевыделительной системы (ОШ 4,07, 95% ДИ 1,70–7,66);
- рН влагалища выше 4,5 во время беременности (ОШ 3,16, 95% ДИ 2,88–9,13).

У повторнородящих предикторы травмы промежности были более разнообразны:

- аборт в анамнезе (ОШ 7,61, 95% ДИ 3,15–11,07);
- вагиниты (ОШ 17,02, 95% ДИ 4,37–28,80) во время беременности;
- наличие рубца на промежности после предыдущих родов (ОШ 8,22, 95% ДИ 5,01–43,92);
- низкий тонус промежности, оцененный пальпаторно или с помощью манометрии – менее 65 мм рт. ст. (ОШ 22,87, 95% ДИ 17,43–51,90);
- зияние половой щели (ОШ 12,36, 95% ДИ 4,15–20,81).

Для решения поставленной цели нами были изучены клинично-анамнестические особенности пациенток, на основании которых мы определили факторы риска развития акушерской травмы промежности; установлена распространенность травмы промежности у перво- и повторнородящих; расширены представления о необходимости парадигме изучения патогенеза перинеальной травмы путем исследования микробиоты влагалища на разных сроках гестации.

Согласно нашим данным, распространенность акушерской травмы промежности не имеет тенденции к снижению: каждые третьи роды осложнялись травмой промежности. В структуре разрывов промежности наибольшее число травм во всех группах было I и II степени. Частота перинеальной травмы у первородящих пациенток встречалась в 2,5 раза чаще, чем у повторнородящих. Причем при сравнении распространенности травмы промежности между повторнородящими без рубца на промежности и с рубцом (2 и 3-я группы изученной когорты соответственно) отмечалось незначительное превалирование у последних. Несомненно, этот факт должен учитываться при ведении родов у данной категории пациенток. Повреждение тканей промежности в предыдущих родах, по-видимому, служило триггером для формирования несостоятельности тазового дна, что приводило к нарушению смыкания половой щели и, как следствие, к ощелачиванию среды влагалища, нарушению биоценоза влагалища с воспалительными или невоспалительными изменениями тканей, нарушению эластичности вульварного кольца. Именно эти особенности могли способствовать развитию более тяжелых разрывов III степени у повторнородящих пациенток. У первородящих женщин нарушение биоценоза также приводит к изменению рН и эластических свойств тканей, что ведет к травматизации промежности в родах. Однако за счет компенсаторного высокого тонуса промежности, отсутствия грубых анатомических дефектов (нет рубцового изменения) травма ограничивается лишь I и II степенью разрыва. Однако обозначенные обстоятельства нам еще предстоит проверить морфологически.

Мы считаем, что более внимательное изучение состояния нормальной микрофлоры влагалища поможет стратифицировать женщин по группам риска и поспособствует концепции прогнозирования в отношении акушерских травм промежности, а также поможет актуализировать мероприятия не только по оценке биоценоза влагалища во время беременности, но и своевременной и адекватной его коррекции.

Заключение

Мы считаем, что более внимательное изучение состояния нормальной микрофлоры влагалища поможет стратифицировать женщин по группам риска и поспособствует концепции прогнозирования в отношении акушерских травм промежности, а также поможет актуализировать мероприятия не только по оценке биоценоза влагалища во время беременности, но и своевременной и адекватной его коррекции.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МИ ФГАОУ ВО РУДН (протокол №31, дата подписания 14.02.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Peoples' Friendship University of Russia (protocol №31, 14.02.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ПРИЛОЖЕНИЕ. Оценка состояния промежности – «промежностный индекс» (perineal index, PI)**APPENDIX. Assessment of the state of the perineum – "perineal index" (perineal index, PI)**

Симптом				Баллы	
				Первая явка	Вторая явка
Осмотр	В покое	Расстояние от задней спайки до анального отверстия	Больше 3 см	0	0
			2,5 см	1	1
			2 см	2	2
			1,5 см	3	3
			1 см	4	4
			0,5 см, клоака	5	5
			Меньше 0,5 см	6	6
		Рубец на промежности	Нет	0	0
			Нормальных качеств	1	1
			Грубый или несостоятельный	2	2
		Дилатация уретры	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Геморроидальные узлы	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Подтекание мочи	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Дилатация анального отверстия	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Состояние половой щели	Не зияет	0	0
			Зияет	1	1
		Состояние ножек m. levator ani	Хорошо (острый угол)	0	0
			Широко (тупой угол)	1	1
		В зияющей половой щели шейка матки и культя влагалища	Не видна	0	0
			Видна выше introitus vaginae	1	1
			Видна на уровне introitus vaginae	2	2
			Видна ниже уровня introitus vaginae	3	3
	При натуживании				
		Состояние половой щели	Не зияет	0	0
			Зияет	1	1
		Шейка матки или культя влагалища	Не видна	0	0
			Выше уровня introitus vaginae	1	1
			На уровне introitus vaginae	2	2
			Ниже уровня introitus vaginae	3	3
		Подтекание мочи (проба Вальсальвы)	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Подтекание мочи (кашлевая проба)	Нет	0	0
			Есть	1	1
		Анальная инконтиненция	Нет	0	0
			Есть	1	1
Пальпация	В покое				
		Определить толщину промежности между указательным пальцем, введенным во влагалище, и большим пальцем, находящимся на коже промежности в области промежностного шва	Нормальная толщина промежности	0	0
			Истонченная промежность	1	1
			Кожно-слизистая пластина	2	2
	При напряжении мышц тазового дна	Справа: указательный палец во влагалище, большой справа от промежностного шва	Тонус промежности ощутимо увеличивается	0	0
			Тонус слабо увеличивается (снижен)	1	1
		Слева: указательный палец во влагалище, большой слева от промежностного шва	Не изменяется	2	2
			Тонус промежности ощутимо увеличивается	0	0
			Тонус слабо увеличивается (снижен)	1	1
			Не изменяется	2	2
	Тонус промежности при напряжении мышц тазового дна	Минимальная позиция по ощущению тонуса промежности, число пальцев	1	1	1
			2	2	2
			0	0	0
			1	1	1
		Минимальная позиция по ощущению тонуса промежности: разведение пальцев, см	2	2	2
			3 (и т. д.)	3 (и т. д.)	3 (и т. д.)
		Минимальная позиция по ощущению тонуса промежности, число фаланг	3 (дистальная, проксимальная и медиальная)	1	1
			2 (дистальная и медиальная)	2	2
			1 (дистальная)	3	3

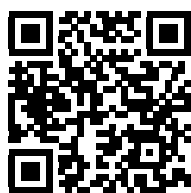
Примечание. Для подсчета PI необходимо суммировать баллы по каждому из показателей. Меньшие значения PI соответствуют лучшему состоянию промежности.
 Note. To calculate PI, you need to sum up the scores for each of the indicators. Smaller PI values correspond to a better perineal condition.

Литература/References

1. Mahgoub S, Piant H, Gaudineau A, et al. Risk factors for obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and the role of episiotomy: A retrospective series of 496 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(8):657-62. DOI:10.1016/j.jogoh.2019.07.004
2. Акушерская агрессия, в. 2.0. В.Е. Радзинский. М.: Редакция StatusPraesens, 2017 [Akusherskaia agressiia, v. 2.0. VE Radzinskii. Moscow: Redaktsiia StatusPraesens, 2017 (in Russian)].
3. Nygaard IE, Clark E, Clark L, et al. Physical and cultural determinants of postpartum pelvic floor support and symptoms following vaginal delivery: a protocol for a mixed-methods prospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;3:77-81. DOI:10.1136/bmjopen-2016-014252
4. Leng B, Zhou Y, Du S, et al. Association between delivery mode and pelvic organ prolapse: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:19-25. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.01.031
5. 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):62-5. DOI:10.1016/j.ajog.2019.08.003
6. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, et al. Pelvic floor disorders after obstetric avulsion of the levator ani muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(1):3-7. DOI:10.1097/SPV.0000000000000644
7. Oliveira DA, Parente MPL, Calvo B, et al. The management of episiotomy technique and its effect on pelvic floor muscles during a malpositioned childbirth. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2017;20(11):1249-59. DOI:10.1080/10255842.2017.1349762
8. Reimers C, Siafarikas F, Stær-Jensen J, et al. Risk factors for anatomic pelvic organ prolapse at 6 weeks postpartum: a prospective observational study. *Int Urogynecol J.* 2019;30(3):477-82. DOI:10.1007/s00192-018-3650-2
9. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017;3:101-10 [Toktar LR. Female pelvic prolapse: from a pathogenesis to efficiency of prophylaxis and treatment. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training.* 2017;3:101-10 (in Russian)].
10. Arnouk A, De E, Rehfuß A, et al. Physical, complementary, and alternative medicine in the treatment of pelvic floor disorders. *Curr Urol Rep.* 2017;18(6):47-52. DOI:10.1007/s11934-017-0694-7
11. Abhyankar P, Uny I, Semple K, et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):45-9. DOI:10.1186/s12905-019-0741-2
12. Caudwell-Hall J, Kamisan Atan I, Guzman Rojas R, et al. Atraumatic normal vaginal delivery: how many women get what they want? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;2:21-6. DOI:10.1016/j.ajog.2018.07.022
13. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019;136:103696. DOI:10.1016/j.micpath.2019.103696
14. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):643-54. DOI:10.1097/AOG.0000000000001932
15. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324-35. DOI:10.1016/j.ajog.2018.11.1089
16. Чечнева М.А. Рациональная концепция комплексного обследования женщин с синдромом тазовой десценции и мочевого инконтиненции: автореф. ... дис. докт. мед. наук. М. 2011. Режим доступа: <http://www.dslib.net/ginekologia/racionalnaja-koncepcija-kompleksnogo-obsledovaniia-zhenwin-s-sindromom-tazovoi-destsentsii-i-mochevoi-inkontinentsiei:avtoref.dis...dikt.med.nauk.Moscow.2011>. Available at: <http://www.dslib.net/ginekologia/racionalnaja-koncepcija-kompleksnogo-obsledovaniia-zhenwin-s-sindromom-tazovoi-destsentsii-i-mochevoi-inkontinentsiei:avtoref.dis...dikt.med.nauk.Moscow.2011>. Accessed: 24.02.2022 (in Russian)].
17. Макаева З.З. Особенности пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М. 2005. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-prolapsa-genitalii-u-zhenshchin-reproduktivnogo-vozrasta/> Ссылка активна на 24.02.2022 [Makaeva ZZ. Osobennosti prolapsa genitalii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2005. Available at: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-prolapsa-genitalii-u-zhenshchin-reproduktivnogo-vozrasta/> Accessed: 24.02.2022 (in Russian)].
18. Mastromarino P, Di Pietro M, Schiavoni G, et al. Effects of vaginal lactobacilli in Chlamydia trachomatis infection. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(5-6):654-1. DOI:10.1016/j.ijmm.2014.04.006
19. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Голикова Т.П., и др. Травмы промежности в родах. Клинический анализ структуры, причин и отдаленных последствий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина.* 2002;1:91-5 [Radzinskii VE, Durandin IuM, Golikova TP, et al. Perineal lacerations at childbirth. Clinical analysis of structure, causes and remote consequences. *RUDN Journal of Medicine.* 2002;1:91-5 (in Russian)].
20. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Токтар Л.Р. Родовые травмы промежности и их последствия у повторнородящих. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина.* 2003;1:20-4 [Radzinskii VE, Durandin IuM, Toktar LR. Rodovye travmy promezhnosti i ikh posledstviia u povtornorodiashchikh. 2003;1:20-4 *RUDN Journal of Medicine* (in Russian)].
21. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Перинеология. Эстетическая гинекология. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция StatusPraesens, 2020. С. 209-50 [Radzinskii VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. Perineologia. Esteticheskaia ginekologiya. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia StatusPraesens, 2020. P. 209-50 (in Russian)].
22. Клинический протокол МЗ РФ, 2021. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды). Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-32-04-rody-odnoplodnye-samoproizvolnoe-rodorazreshenie-v/> Ссылка активна на 24.02.2022 [Klinicheskii protokol MZ RF, 2021. Rody odnoplodnye, samoproizvolnoe rodorazreshenie v zatylochnom predlezhanii (normal'nye rody). Available at: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-32-04-rody-odnoplodnye-samoproizvolnoe-rodorazreshenie-v/> Accessed: 24.02.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCOR.RU



Новые подходы в изучении факторов риска и лечении имплант-ассоциированных осложнений при пролапсе тазовых органов

П.А. Берг[✉], И.И. Мусин, А.Г. Ящук, Р.А. Нафтулович, Г.Ю. Батталова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Цель. Оценить факторы риска возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатых протезов для коррекции пролапса гениталий. **Материалы и методы.** Авторы данной статьи провели оценку модифицируемых и немодифицируемых факторов риска эрозии слизистой оболочки влагалища после использования сетчатого импланта для коррекции тазового пролапса. Проанализирована взаимосвязь показателей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза у женщин с развившимся имплант-ассоциированным осложнением (эрозией слизистой оболочки влагалища, n=25) и у женщин после успешно проведенного оперативного лечения генитального пролапса с помощью сетчатого протеза (n=58). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 и EViews 12.0.

Результаты. Статистический анализ выявил взаимосвязь эрозии влагалища после применения сетчатого протеза при хирургической коррекции пролапса гениталий с наличием таких факторов, как возраст менопаузы на момент операции ($p=0,002$; отношение шансов – ОШ 4,7, относительный риск – ОР 2,79), вагинальные роды после 35 лет ($p=0,003$; ОШ 6,35, ОР 2,78), эпизиотомия в анамнезе ($p<0,0001$; ОШ 11,2, ОР 6,19), разрывы промежности 3-й степени в анамнезе ($p<0,0001$; ОШ 19,7, ОР 6,57), гипертоническая болезнь ($p=0,049$; ОШ 2,79, ОР 2,19), сахарный диабет 2-го типа ($p=0,007$; ОШ 4,99, ОР 1,82).

Заключение. Формирование группы высокого риска эрозии слизистой оболочки влагалища позволит разработать комплекс профилактических мероприятий и улучшить исходы оперативного лечения генитального пролапса.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, имплант-ассоциированные осложнения, эрозия слизистой оболочки влагалища, хирургия

Для цитирования: Берг П.А., Мусин И.И., Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Батталова Г.Ю. Новые подходы в изучении факторов риска и лечении имплант-ассоциированных осложнений при пролапсе тазовых органов. Гинекология. 2022;24(1):65–68. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201362

ORIGINAL ARTICLE

New approaches in the study of risk factors and treatment of implant-associated complications in pelvic organ prolapse

Polina A. Berg[✉], Ilnur I. Musin, Alfiya G. Yashuk, Raisa A. Naftulovich, Guzel Yu. Battalova

Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To assessment of risk factors for erosion of the vaginal mucosa after the use of mesh prostheses to correct genital prolapse.

Materials and methods. The authors of this article evaluated modifiable and unmodifiable risk factors for erosion of the vaginal mucosa after the use of a mesh implant to correct pelvic prolapse. The analysis of the relationship between the indicators of obstetric-gynecological, somatic anamnesis in women with an implant-associated complication (erosion of the vaginal mucosa, n=25) and in women with successful surgical treatment of genital prolapse using a mesh prosthesis (n=58) was carried out. The STATISTICA 10.0 and EViews 12.0 software packages were used for statistical processing of the obtained results.

Results. Statistical analysis revealed the relationship of vaginal erosion after the use of a mesh prosthesis in the surgical correction of genital prolapse with the presence of factors such as: premenopausal age at the time of surgery ($p=0.002$; odds ratio – OR 4.7, relative risk – RR 2.79), vaginal delivery over the age of 35 years ($p=0.003$; OR 6.35, RR 2.78), episiotomy in the anamnesis ($p<0.0001$; OR 11.2, RR 6.19), perineal ruptures III degrees in anamnesis ($p<0.0001$; OR 19.7, RR 6.57), hypertension ($p=0.049$; OR 2.79, RR 2.19), type 2 diabetes mellitus ($p=0.007$; OR 4.99, RR 1.82).

Conclusion. The formation of a high-risk group for erosion of the vaginal mucosa will allow us to develop a set of preventive measures and improve the outcomes of surgical treatment of genital prolapse.

Keywords: pelvic organ prolapse, implant-associated complications, erosion of the vaginal mucosa, surgery

For citation: Berg PA, Musin II, Yashuk AG, Naftulovich RA, Battalova GYu. New approaches in the study of risk factors and treatment of implant-associated complications in pelvic organ prolapse. Gynecology. 2022;24(1):65–68. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201362

Введение

Улучшение исходов оперативного лечения больных с тазовым пролапсом на сегодня является актуальной проблемой гинекологии. Прежде всего это связано с достаточно большим количеством послеоперационных осложнений, кото-

рые, по данным разных авторов, могут достигать до 20% [1]. Проблема также обоснована все более частым упоминанием в литературе и клинической практике так называемых mesh-ассоциированных осложнений, из которых наиболее распространена эрозия слизистой оболочки влагалища. Дан-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Берг Полина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: p.a.berg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5266-0412

Мусин Ильнур Ирекович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5520-5845

[✉]Polina A. Berg – Assistant, Bashkir State Medical University. E-mail: p.a.berg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5266-0412

Ilnur I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5520-5845

ный вид послеоперационных осложнений морфологически представляет собой дефект слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по коррекции генитального пролапса с использованием сетчатых полипропиленовых имплантов, которые нашли широкое применение при данной патологии [2, 3]. Частота данного осложнения составляет от 3,8% [4] до 20,8%, по данным различных исследователей [5–8], в среднем составляя до 10,8% [9].

Отечественные ученые, В.Ф. Беженарь и соавт. [10], в своей работе уже оценивали риски развития данного имплант-ассоциированного осложнения, и фактором риска была названа гипоплазия. С другой стороны, метаанализ 2015 г., проведенный рядом исследователей во главе с T. Deng [5], показал влияние следующих факторов на увеличение частоты эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатых имплантов в гинекологии. Такие особенности анамнеза, как высокий паритет, пременопауза, заместительная гормональная терапия, курение, сахарный диабет (СД), были признаны авторами в качестве факторов риска эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций с применением сетчатого протеза при генитальном пролапсе.

Этих же результатов добились T. Kim и соавт. из Кореи, которые в своем опубликованном систематическом обзоре 2020 г. [8] указывают на увеличение риска эрозии слизистой влагалища в 4,5 раза у женщин в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе без заместительной гормональной терапии. Различия в результатах отечественных и зарубежных исследователей могут зависеть от расы пациенток, от дизайна исследования, критериев включения и исключения. Стоит отметить, что в литературе не была найдена информация о взаимосвязи течения родов, после родовых осложнений с риском имплант-ассоциированных осложнений в дальнейшем.

В связи с актуальностью проблемы и вышеназванными причинами целью данного исследования стала оценка факторов риска возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатых протезов для коррекции пролапса гениталий.

Материалы и методы

Авторы провели ретроспективный анализ 83 историй болезни женщин, поступивших на плановое лечение в гинекологические отделения ФГБОУ ВО БГМУ, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Куватова» в 2018–2020 гг., также был проведен проспективный этап, чтобы более детально изучить акушерско-гинекологический, соматический анамнез и послеоперационные осложнения. В основную группу вошли 25 женщин, которые поступили на лечение эрозии слизистой оболочки влагалища, возникшей после реконструктивной операции по поводу генитального пролапса с использованием сетчатого протеза. Группу сравнения составили 58 пациенток, прооперированных по поводу генитального пролапса II–IV стадии по международной классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification system) и не имевших осложнений в течение 2 лет после лечения.

Критерии включения в основную группу: письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании; женщины в периоде перимено- и постменопаузы, согласно анамнестическим данным; эрозия и деформация стенки влагалища как осложнение после реконструктивной операции при генитальном пролапсе; оперативная коррекция генитального пролапса не менее 2 мес и не более 2 лет назад. Критерии исключения из опытной группы: отказ пациенток от дальнейшего участия в исследовании; тяжелая соматическая патология; острые хронические инфекционные заболевания или их обострение; аутоиммунные заболевания. Критерии включения в группу сравнения: письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании; женщины в периоде перимено- и постменопаузы, согласно анамнестическим данным; оперативная коррекция генитального пролапса не менее 2 мес и не более 2 лет назад; оперативная коррекция генитального пролапса с использованием сетчатого протеза. Критерии исключения из группы сравнения: отказ пациенток от дальнейшего участия в исследовании; тяжелая соматическая патология; острые хронические инфекционные заболевания или их обострение; аутоиммунные заболевания; послеоперационные осложнения пролапса гениталий (эрозия сетчатого протеза с деформацией стенки влагалища, рецидив генитального пролапса, синдром хронической боли).

Статистическая обработка данных произведена с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0 и EVIEWS 12.0. Статистически значимым результат считали при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости различий двух относительных независимых показателей использовали критерий Пирсона (χ^2). Отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) рассчитывали с помощью пакета статистических программ для проверки гипотезы о влиянии независимого фактора на развитие определенного исхода. Среднее значение количественного показателя отображено как медиана с указанием 25 и 75 квартиля в виде Me (Q25; Q75).

Результаты

Возраст пациенток опытной группы составил 49,0 (45,0; 63,0) года, в группе сравнения – 59,0 (53,0; 67,0) года, что имело статистически достоверные различия ($p = 0,029$). Антропометрические данные у женщин, включенных в исследование, не продемонстрировали значимых различий: индекс массы тела (ИМТ) составил 24,6 (23,7; 32,1) кг/м² в опытной группе и 23,9 (24,1; 30,4) кг/м² в группе сравнения. Анализ акушерского анамнеза выявил, что количество беременностей и родов у женщин обеих групп достоверно не различалось ($p > 0,05$). Возраст первых родов у женщин без послеоперационных осложнений был достоверно меньше, чем у женщин с имплант-ассоциированным осложнением: 21,0 (24,0; 28,0) года в группе сравнения и 26,0 (24,0; 33,0) года у женщин опытной группы ($p = 0,032$).

Интересен также тот факт, что у пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища (основная группа) возраст последних родов был достоверно выше, чем у пациенток, не имевших осложнений после операции по поводу гениталь-

Ящук Альфия Галимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6725-2603

Нафтулович Раиса Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-2893-4844

Батталова Гюзель Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: p.a.berg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1641-9952

Alfiya G. Yashchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University.
E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6725-2603

Raisa A. Naftulovich – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University.
ORCID: 0000-0003-2893-4844

Guzel Yu. Battalova – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University.
E-mail: p.a.berg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1641-9952

Таблица 1. Сравнение акушерского анамнеза, данных антропометрии у женщин, включенных в исследование**Table 1. Comparison of obstetric history, anthropometric data in women included in the study**

Показатель	Количественная оценка показателя, Q50 (Q25; Q75) для группы с эрозией слизистой оболочки влагалища (n=25)	p	Количественная оценка показателя, Q50 (Q25; Q75) для группы сравнения без послеоперационных осложнений генитального пролапса (n=58)
Возраст, лет	49,0 (45,0; 63,0)	0,029*	59,0 (53,0; 67,0)
ИМТ, кг/м ²	24,6 (23,7; 32,1)	0,677	23,9 (24,1; 30,4)
Количество беременностей	3,0 (2,0; 4,0)	0,122	4,0 (2,0; 5,0)
Количество родов	2,0 (1,0; 3,0)	0,390	3,0 (1,0; 3,0)
Возраст первых родов, лет	26,0 (24,0; 33,0)	0,032*	21,0 (24,0; 28,0)
Возраст последних родов, лет	35,0 (30,0; 39,0)	0,008**	29,0 (26,0; 32,0)
Кесарево сечение в последних родах, n (%)	0 (0)	<0,001***	12 (20,7)
Частота эпизиотомии в анамнезе, n (%)	22 (88,0)	0,001**	23 (39,6)
Частота разрывов промежности 3-й степени в анамнезе, n (%)	19 (76,0)	0,036*	8 (13,8)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

ного пролапса. Этот показатель у женщин с имплант-ассоциированным осложнением составил 35,0 (30,0; 39,0) года, тогда как у пациенток группы сравнения последние роды произошли в 29,0 (26,0; 32,0) года; $p=0,008$. Был проведен анализ оперативных пособий, примененных в родах, и осложнений раннего и позднего послеродовых периодов. Женщины основной группы достоверно чаще проходили эпизиотомию, чем женщины группы сравнения ($p=0,001$), и чаще имели травмы промежности 3-й степени ($p=0,036$), тогда как частота субинволюции матки и послеродового маточного кровотечения в обеих группах значимо не различалась. Данные представлены в табл. 1.

Оценка гинекологического анамнеза пациенток исследования позволила выявить более короткую длительность постклимактерия у пациенток основной группы – 2,0 (0,0; 4,0) года по сравнению с пациентками, чей послеоперационный период протекал без осложнений – 8,0 (3,0; 14,0) года. Длительность генитального пролапса у женщин основной группы была достоверно менее продолжительной до оперативной коррекции, чем у пациенток группы сравнения. Первые симптомы тазовой несостоятельности проявились в группе с имплант-ассоциированным осложнением за 8,0 (5,0; 10,0) года до оперативного лечения в отличие от группы сравнения, для которой этот показатель составил 12,0 (8,0; 14,0) года. Учитывая, что стадии генитального пролапса по POP-Q не имели значимых различий между группами на момент оперативной коррекции ($p=0,871$), это может указывать на более стремительное прогрессирование тазовой десценции в группе пациенток с развившейся эрозией слизистой влагалища в послеоперационном периоде. Все пациентки исследования прошли коррекцию апикального пролапса с помощью полипропиленового сетчатого протеза влагалищным доступом.

Первые симптомы эрозии слизистой оболочки влагалища (кровотечение, боль во влагалище, диспареуния, гнойвид-

ные выделения из влагалища) проявились в среднем через 124,0 (93,0; 248,0) дня после оперативного лечения генитального пролапса. Был проведен анализ соматических заболеваний у женщин, вошедших в данное исследование. По нашим данным, пациентки с развившейся эрозией слизистой оболочки влагалища достоверно чаще имели гипертоническую болезнь и СД 2-го типа. В опытной группе гипертоническая болезнь 1-й степени была диагностирована у 8 (32,0%) женщин, 2-й степени – у 6 (24,0%), 3-й степени – у 4 (16,0%) пациенток. В группе сравнения гипертоническая болезнь 1-й степени отмечена у 12 (20,7%) женщин, 2-й степени – у 7 (12,1%) и 3-й степени – у 4 (6,9%). СД 2-го типа был диагностирован эндокринологом у 8 (32,0%) пациенток основной группы и у 5 (8,6%) женщин группы сравнения.

Для оценки влияния вышеупомянутых факторов на развитие эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатого импланта были рассчитаны критерий χ^2 , ОШ и ОР возникновения данного имплант-ассоциированного осложнения.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что с повышенным риском возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища после коррекции генитального пролапса с помощью сетчатого протеза связаны следующие факторы: пременопаузальный период на момент оперативной коррекции – $\chi^2=9,88$, χ^2 крит.=3,84 ($p=0,002$; ОШ 4,7, ОР 2,79); естественные роды после 35 лет в анамнезе – $\chi^2=8,9$, χ^2 крит.=3,84 ($p=0,003$; ОШ 6,35, ОР 2,78); эпизиотомия в родах – $\chi^2=16,45$, χ^2 крит.=3,84 ($p<0,0001$; ОШ 11,2, ОР 6,19); разрывы промежности 3-й степени в анамнезе – $\chi^2=30,8$, χ^2 крит.=3,84 ($p<0,0001$; ОШ 19,7, ОР 6,57); значимую роль играют гипертоническая болезнь – $\chi^2=3,87$, χ^2 крит.=3,84 ($p=0,049$; ОШ 2,79, ОР 2,19) и СД 2-го типа – $\chi^2=7,23$, χ^2 крит.=3,84 ($p=0,007$; ОШ 4,99, ОР 1,82).

Статистический анализ факторов, влияющих на развитие эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток, которые перенесли оперативную коррекцию генитального пролапса с помощью сетчатого протеза, позволяет спрогнозировать группу высокого риска данной патологии. К ней можно отнести женщин с травматичными поздними вагинальными родами, быстро прогрессирующим генитальным пролапсом, которые еще не вступили в менопаузу и имеют ряд коморбидных заболеваний (гипертоническую болезнь и СД).

Таким образом, относительно нормальная эстрогенная насыщенность органов и тканей малого таза у этих пациенток приводит к более интенсивной микроциркуляции по сравнению с женщинами в постклимактерии и может говорить о наличии возможностей для реализации иммунного ответа на трансплантат, что требует дальнейшего исследования. Разработка мер профилактики для пациенток группы высокого риска данной патологии могла бы предотвратить данное труднокорректируемое имплант-ассоциированное осложнение тазового пролапса.

Для пациенток с высоким риском возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища целесообразен выбор «упрощенной» промонтофиксации, при котором достигается минимальный контакт сетчатого протеза с нативными тканями. Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. На 1-м этапе проводят влагалищную экстирпацию матки или экстирпацию культи влагалища. При апикальном пролапсе культи влагалища проводят вскрытие купола влагалища. На 2-м этапе проводят фиксацию дистального отдела сетчатого протеза (размерами 5×10 см) к передне-задней стенке культи влагалища и к крестцово-маточным связкам. Затем проксимальный конец протеза укладывают в брюшную полость и ушивают, после этого осуществляют переднюю

кольпорафию и заднюю кольпоперинеорафию с леваторопластикой. На 3-м этапе проводят лапароскопическую фиксацию проксимального отдела в параумбиликальной области и на 5 см выше spina iliaca anterior superior устанавливают троакары в брюшную полость. На лапароскопическом этапе идентифицируют мыс, рассекают брюшину от мыса и I, II крестцового позвонков до купола влагалища. После этого фиксируют сетчатый протез на уровне I, II крестцового позвонков узловым швом (нерассасывающейся нитью). Пальпаторно контролируют степень натяжения влагалища, затем ушивают брюшину, сетчатый имплант располагают экстраперитонеально.

Заключение

Анализ факторов риска возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатых протезов для коррекции пролапса гениталий позволил выявить увеличение риска патологии в случае пременопаузы на момент операции ($p=0,002$; ОШ 4,7, ОР 2,79), вагинальных родов после 35 лет ($p=0,003$; ОШ 6,35, ОР 2,78), эпизитомии в анамнезе ($p<0,0001$; ОШ 11,2, ОР 6,19), разрывов промежности 3-й степени в анамнезе ($p<0,0001$; ОШ 19,7, ОР 6,57), гипертонической болезни ($p=0,049$; ОШ 2,79, ОР 2,19), СД 2-го типа ($p=0,007$; ОШ 4,99, ОР 1,82).

Формирование группы высокого риска эрозии слизистой оболочки влагалища позволит разработать комплекс профилактических мероприятий для данного имплант-ассоциированного осложнения. Персонифицированный подход к пациентам и выбор оптимального метода хирургической коррекции, а также совершенствование методов диагностики и профилактики данного осложнения позволят снизить количество осложнений и улучшить качество жизни у женщин с тазовым пролапсом.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. П.А. Берг – написание статьи, статистическая обработка данных, сбор материала; И.И. Мусин – разработка дизайна исследования, сбор материала; А.Г. Ящук – разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Р.А. Нафтулович – редактирование текста; Г.Ю. Батталова – редактирование текста, утверждение окончательного варианта 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. PA Berg – writing an article, statistical data processing, collecting material; II Musin – development of research design, collection of material; AG Yashchuk – development of the research concept, text editing, approval of the final version of the article; RA Naftulovich – text editing; GYu Battalova – text editing, approval of the final version of the article.

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

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

Литература/References

1. Mattsson NK, Karjalainen PK, Tolppanen A-M, et al. Pelvic organ prolapse surgery and quality of life—a nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):588.e1–10. DOI:10.1016/j.ajog.2019.11.1285
2. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Петросян Е.И., Дуб Н.В. Тактика ведения пациенток с рубцовой деформацией и элонгацией шейки матки в сочетании с несостоятельностью мышц тазового дна. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):52–7 [Buyanova SN, Schukina NA, Petrosyan EI, Dub NV. Management tactics for patients with cicatricial deformity and elongation of the cervix in combination with pelvic floor weakness. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):52–7 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202004152
3. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., и др. Mesh-лигатурная коррекция пролапса задней стенки влагалища II–III степени при помощи сетчатых титановых имплантатов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(3):14–21 [Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, et al. Mesh-ligature correction of posterior vaginal wall prolapse grade II–III using titanium mesh implants. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(3):14–21 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-3-14-21
4. Dällenbach P, De Oliveira SS, Marras S, Boulvain M. Incidence and risk factors for mesh erosion after laparoscopic repair of pelvic organ prolapse by lateral suspension with mesh. *Int Urogynecol J*. 2016;27(9):1347–55. DOI:10.1007/s00192-016-2974-z
5. Deng T, Liao B, Luo D, et al. Risk factors for mesh erosion after female pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2016;117(2):323–43. DOI:10.1111/bju.13158
6. Ganer Herman H, Raz N, Gold E, et al. Risk of Mesh Erosion after Pelvic Organ Prolapse Repair with or without Concomitant Vaginal Hysterectomy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(6):399–403.
7. MacCraith E, Cunnane EM, Joyce M, et al. Comparison of synthetic mesh erosion and chronic pain rates after surgery for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2021;32(3):573–80. DOI:10.1007/s00192-020-04612-x
8. Kim TY, Jeon MJ. Risk factors for vaginal mesh erosion after sacrocolpopexy in Korean women. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228566. DOI:10.1371/journal.pone.0228566
9. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, et al; Systematic Review Group of the Society of Gynecologic Surgeons. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2011;22(7):789–98. DOI:10.1007/s00192-011-1384-5
10. Беженарь В.Ф., Паластин П.М., Толибова Г.Х. Эрозии влагалища в отдаленные сроки после постановки синтетических имплантатов при гинекологических операциях. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(10):17–21 [Bezhenar VF, Palastin PM, Tolibova GK. Vaginal erosion at a long time after synthetic implants insertion during gynecological surgery. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(10):17–21 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022