

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.  
Серия: МЕДИЦИНА**

**2023 Том 27 № 1**

**Тема номера: ГИНЕКОЛОГИЯ**

**DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-1**

**<http://journals.rudn.ru/medicine>**

**Научный журнал**

**Издается с 1997 г.**

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

**Свидетельство о регистрации** ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

**Учредитель:** Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

**КОБАЛОВА Жанна Давидовна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

### Ответственный секретарь

**ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна**, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

### Члены редакционной коллегии

**АБРАМОВ Алексей Юрьевич** д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

**АЗОВА Мадина Мухамедовна**, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

**АКДИС Мубацел**, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, г. Давос, Швейцария

**АНИСИМОВ Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

**БАХНА Сами**, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США

**БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович**, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова, Медицинский институт, РУДН, г. Москва, Россия

**БЫКОВ Илья Михайлович**, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

**ВАЛЕНТА Рудольф**, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

**ВЕСЕЛКИН Николай Петрович**, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

**ВУКСАНОВИЧ Александр**, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия

**ГАБИБОВ Александр Габибович**, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

**ДЕЕВ Сергей Михайлович**, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

**ДРАПКИНА Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

**ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия

**ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия

**КАНОНИКА Вальтер**, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, г. Роззано, г. Милан, Италия

**КОСТИН Андрей Александрович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

**КУСТОВИЧ Аднан**, профессор, Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

**МЕРКЭЛИ Бела**, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия

**НАПАРСТЕК Яков**, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль

**НОЙХАУС Йохен**, д.б.н., профессор, Лейпцигский университет, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, г. Лейпциг, Германия

**ПОЛЕВЩИКОВ Александр Витальевич**, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

**РЕЙМЮЛЛЕР Райнер**, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, г. Грац, Австрия

**РОДИН Сергей Александрович**, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Уппсала, г. Уппсала, Швеция

**РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович**, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

**ТИМАНН Маркус**, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия

**ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

**ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

**ХЕ Джи**, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай

RUDN University



**RUDN JOURNAL OF MEDICINE**

**2023 Volume 27 No. 1**

**Theme of the issue: GINECOLOGY**

**DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-1**

**<http://journals.rudn.ru/medicine>**

**Founded in 1997**

**Founder: Peoples' Friendship University of Russia**

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

**Zhanna D. KOBALAVA**, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia ( RUDN University), Moscow, Russia

### Executive Secretary

**Svetlana V. GURYANOVA**, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

### Members of Editorial Board

**Aleksey Y. ABRAMOV**, MD, Professor, Director of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Mubacel AKDIS**, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland

**Vladimir N. ANISIMOV**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

**Madina M. AZOVA**, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Sami BAHNA**, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA

**Mikhail L. BLAGONRAVOV**, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Ilya M. BYKOV**, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Walter CANONICA**, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

**Adnan CUSTOVIC**, MD, Professor, Imperial College of London, London, Great Britain

**Sergey M. DEEV**, Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

**Oksana M. DRAPKINA**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Anatoly V. EFREMOV**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**Andrey V. ELCHANINOV**, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

**Timur Kh. FATKHUDINOV**, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

**Alexander G. GABIBOV**, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

**Jie HE**, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

**Jochen NEUHAUS**, PhD, Professor, University of Leipzig, Head of Research Laboratory, Department of Urology, Leipzig, Germany

**Vladimir Kh. KHAVINSON**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg, Russia

**Andrei A. KOSTIN**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Bela MERKELY**, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary

**Yakov NAPARSTEK**, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel

**Alexander V. POLEVSHCHIKOV**, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

**Rainer RIENMUELLER**, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria

**Sergey A. RODIN**, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden

**Mikhail P. ROSHCHEVSKY**, MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

**Markus TIEMANN**, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German

**Rudolph VALENTA**, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

**Nikolai P. VESELKIN**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

**Alexander VUKSANOVICH**, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia

## Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Научной электронной библиотеки КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

### Цели, задачи и тематика журнала

Научный рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на двух языках одновременно.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: [medj@rudn.ru](mailto:medj@rudn.ru)

---

**Литературный редактор:** К.В. Зенкин

**Компьютерная верстка:** М.В. Рогова

#### Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3

Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

#### Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 10, Москва, Россия, 117198

e-mail: [medj@rudn.ru](mailto:medj@rudn.ru)

Подписано в печать 10.03.2023. Выход в свет 25.03.2023. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».

Усл. печ. л. 11,3. Тираж 500 экз. Заказ № 23. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,

тел. +7 (495) 952-04-41; [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

## RUDN Journal of Medicine

**ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)**

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly)

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

### Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: [medj@rudn.ru](mailto:medj@rudn.ru)

---

**Review editor** *K.V. Zenkin*  
**Computer design** *M.V. Rogova*

#### Address of the Publishing House

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation  
Ph. +7 (495) 952-04-41  
e-mail: [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

#### Postal Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, Russia, 117198  
e-mail: [medj@rudn.ru](mailto:medj@rudn.ru)

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)  
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

#### Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,  
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ТЕМА НОМЕРА: ГИНЕКОЛОГИЯ

**Radzinsky V.E., Doronina O.K., Olenev A.S., Stetsyuk O.V.**

Group B streptococcus in obstetrics: unsolved problems (Стрептококк группы В в акушерстве: нерешенные проблемы) ..... 9

**Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С. Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В.**

Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишена вульвы..... 17

**Samsonova I.A., Gaifulin R.F., Toktar L.R., Orazov M.R., Kamarova Z.N., Li K.I., Pak V.E.**

Pelvic floor muscle training as a method of prevention and treatment of pelvic floor dysfunction and genital prolapse (Тренировка мышц тазового дна как метод профилактики и лечения несостоятельности тазового дна и генитального пролапса) ..... 39

**Кравцова Е.И., Колесникова Н.В., Лукошкина И.Н., Урюпина К.В., Авакимян В.А.**

Иммунологические и иммуногистохимические особенности имплантационного фактора эндометрия у здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста ..... 46

**Aleynikova E.Y., Solovyeva A.V.**

Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications (Миома матки: современные методики, преимущества и осложнения)..... 57

**Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A.**

Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application (Гиперплазия эндометрия и резистентность к прогестерону — непростые взаимоотношения) ..... 65

### ФИЗИОЛОГИЯ

**Лёвочкина Э.Д.**

Диагностическая и прогностическая роль мультикомплексных аутоиммунных биологических маркеров кардиальной патологии ..... 71

**Soni H., Kacker S., Sorout J., Saboo N.**

Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults (Кардио-респираторная выносливость и процентное содержание жировой ткани в организме молодых людей) ..... 83

### ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Немер А., Жукова О.В., Терещенко Г.П.**

Клинические особенности и факторы риска IgE-независимого атопического дерматита у детей ..... 90

### СТОМАТОЛОГИЯ

**Васильева М.Б., Гусейнов Н.А.**

Адаптационные возможности языка при использовании ортодонтических аппаратов ..... 101

**Яцук А.В., Сиволапов К.А.**

Лечение и реабилитация пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава ..... 110

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**Суботялов М.А.**

Этапы развития пластической хирургии ..... 119

## CONTENTS

### THEME OF THE ISSUE: GINECOLOGY

<b>Radzinsky V.E., Doronina O.K., Olenev A.S., Stetsyuk O.V.</b> Group B streptococcus in obstetrics: unsolved problems.....	9
<b>Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Todorov S.S., Penzhoyan G.A., Mingaleva N.V.</b> Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva.....	17
<b>Samsonova I.A., Gaifulin R.F., Toktar L.R., Orazov M.R., Kamarova Z.N., Li K.I., Pak V.E.</b> Pelvic floor muscle training as a method of prevention and treatment of pelvic floor dysfunction and genital prolapse .....	39
<b>Kravtsova E.I., Kolesnikova N.V., Lukoshkina I.N., Uryupina K.V., Avakimyan V.A.</b> Immunological and immunohistochemical features of endometrial implantation factor in healthy patients of late reproductive age .....	46
<b>Aleynikova E.Y., Solovyeva A.V.</b> Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications .....	57
<b>Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A.</b> Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application .....	65

### PHYSIOLOGY

<b>Lovochkina E.D.</b> Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers .....	71
<b>Soni H., Kacker S., Sorout J., Saboo N.</b> Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults.....	83

### DERMATOLOGY

<b>Nemer A.A.M., Zhukova O.V., Tereshchenko G.P.</b> Clinical features and risk factors of IgE-independent atopic dermatitis in children.....	90
--	----

### DENTISTRY

<b>Vasilyeva M.B., Guseynov N.A.</b> Adaptability of the tongue during orthodontic apparatus treatment .....	101
<b>Yatsuk A.V., Sivolapov K.A.</b> Treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joints pathology .....	110

### HISTORY OF MEDICINE

<b>Subotyalov M.A.</b> Stages of plastic surgery's development .....	119
---	-----





## ТЕМА НОМЕРА: ГИНЕКОЛОГИЯ THEME OF THE ISSUE: GINECOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-9-16  
EDN: RZBRVG


REVIEW  
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

### Group B streptococcus in obstetrics: unsolved problems

Victor E. Radzinsky<sup>1</sup> , Olga K. Doronina<sup>1</sup> , Anton S. Olenev<sup>2</sup> , Olga V. Stetsyuk<sup>2</sup>  

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russian Federation

 stetsyuko@list.ru

**Abstract.** For several decades, among all possible pathogens of neonatal infections, group B streptococcus has been one of the leading positions. Sepsis, meningitis, and pneumonia are among the most common clinical manifestations of neonatal infection associated with group B streptococcus. In this review, our goal was to analyze the literature demonstrating a worldwide approach to the prevention of vertical transmission of group B streptococcus from mother to child. When writing the review, scientific publications of foreign and domestic authors from the PubMed database were studied. The review considers the drugs of choice for intranasal antibiotic prophylaxis, and their pharmacodynamic, and pharmacokinetic features. The analysis details the problem of the growth of resistance of group B streptococcus to antibacterial drugs. The antimicrobial activity of lactoferrin was noted at a minimum inhibitory concentration of 500 µg/ml. The presented review also reflects the protective and therapeutic effects of oral intake of probiotics containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, and *Lactobacillus reuteri RC-14*. Based on the analysis, it can be concluded that penicillin G and ampicillin have the most pronounced bactericidal effect against group B streptococcus. At the same time, the most common side effects of β-lactam penicillins include an allergic reaction with the possible development of anaphylactic shock. Given this, the antibiotics of the first-line reserve group include cefazolin, clindamycin, and vancomycin. At the same time, it is important to take into account the decrease in the therapeutic concentration of clindamycin with a change in the alpha-1-acid glycoprotein in the blood of the mother and fetus, the nephrotoxic effect of vancomycin and the cross-allergic reaction of cefazolin with antibiotics of the penicillin group. A promising direction in solving the problem of group B streptococcus is the development of new strategies for the prevention of perinatal infection of the fetus and newborn based on a more detailed study of the effects of lactoferrin and probiotics.

**Key words:** group B streptococcus, neonatal infections, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance

**Funding.** The authors received no financial support for the authorship and publication of this article.

**Author contributions.** Radzinsky V., Doronina O., Olenev A., Stetsyuk O. — research concept and design, literature review, text writing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

© Radzinsky V.E., Doronina O.K., Olenev A.S., Stetsyuk O.V., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication** — not applicable.

Received 15.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Radzinsky VE, Doronina OK, Olenev AS, Stetsyuk OV. Group B streptococcus in obstetrics: unsolved problems. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):9–16. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-9-16

## Introduction

Back in the 1970s, group B streptococcus became the leading cause of neonatal morbidity and mortality [1–3] with an intrauterine infection rate of 2–3 cases per 1000 live births [4] and a mortality rate of up to 50 % [3]. Depending on the timing of manifestation, two clinical forms of group B streptococcus (GBS) infection in newborns are distinguished: early (up to 7 days of life) and late (from 7 days to 3 months of life) [4, 5]. Clinical manifestations are more often represented by sepsis, meningitis, and pneumonia, and less often by lymphadenitis, conjunctivitis, and osteomyelitis [6–8].

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranatal antibiotic prophylaxis

The widespread use of intranatal antibiotic prophylaxis has reduced the rate of early neonatal GBS infection from 1.7 to 0.22 % [9]. At the same time, the resistance of *S. agalactiae* to antibacterial drugs has increased, which is a global problem in the public health system. In European and American countries, for intranatal antibiotic prophylaxis of vertical transmission of GBS from mother to child, penicillin G is recommended as a first-line drug according to the scheme: 5 million units starting dosage, followed by intravenous administration of 2.5 million units every 4 hours until the end of labor [10].

The effectiveness of the bactericidal properties of penicillin G according to the recommended scheme

for the prevention of vertical transmission of GBS from mother to child was demonstrated in a clinical study by S. Scasso et al. (2015). Scientists using high-performance liquid chromatography determined the concentration of penicillin G in cord blood and amniotic fluid.

The results obtained made it possible to plot the concentration-time pharmacokinetic curve (Figure 1) [11]. The authors noted that the maximum inhibitory concentration of penicillin G in cord blood and amniotic fluid was reached after 195 minutes, which amounted to 5.6 µg/ml and 5.2 µg/ml, respectively. When comparing the results of rectovaginal cultures of a woman in labor and the concentration of penicillin G, it was found that 2 hours after the start of intravenous antibiotic prophylaxis, penicillin G inhibits the growth of GBS in 53 %, and after 4 hours the bactericidal effect is achieved in 88 % [11].

At the same time, penicillin G is not used as an antibiotic prophylaxis in childbirth in the Russian Federation. According to the clinical guidelines «Singleton birth, spontaneous delivery in the occipital presentation» dated July 6, 2021, women in labor with identified GBS in the urogenital tract are recommended to receive an initial dose of ampicillin 2000 mg intravenously, then 1000 mg every 4 hours until the end of labor [12]. Ampicillin, unlike penicillin G, has a wider spectrum of antimicrobial activity [13]. The effectiveness of the bactericidal properties of ampicillin was proven in a clinical study by A. Berardi et al (2017) [13]. Scientists using high-performance liquid chromatography evaluated the level of ampicillin concentration in umbilical cord blood depending on

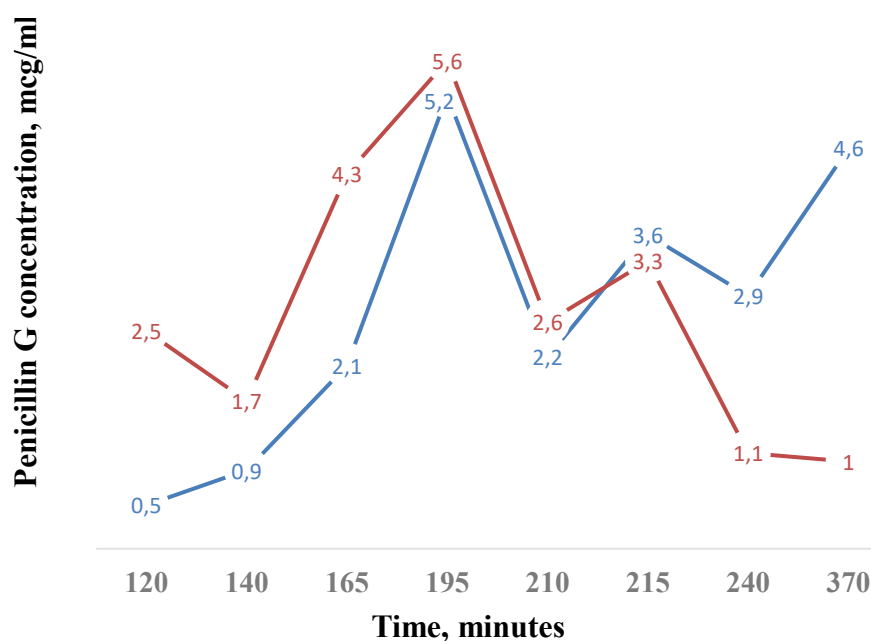


Fig. 1. Pharmacokinetic curve «concentration-time» of penicillin G [11]

the duration of intranatal antibiotic prophylaxis. The achievement of the maximum inhibitory concentration of ampicillin in cord blood was noted 30 minutes after the start of the introduction of the starting dose of ampicillin 2000 mg. It has been proven that the bactericidal effect of the antibiotic persists in the serum of a newborn for 4–5 hours after birth [14]. Penicillin G and ampicillin have high clinical activity and low toxicity [13].

The presence of the  $\beta$ -lactam ring causes a strong bactericidal effect due to disruption of the synthesis of bacterial cell wall components [13]. At the same time, the most common side effects of  $\beta$ -lactam penicillins include an allergic reaction with the possible development of anaphylactic shock [15]. Other manifestations of an allergic reaction are skin peeling, itching, urticaria, rhinitis, conjunctivitis, Quincke's edema, rarely — fever, arthralgia, eosinophilia, erythematous and maculopapular rash, erythema multiforme exudative, Stevens-Johnson syndrome [15]. Because of this, when prescribing an antibiotic during childbirth to prevent vertical transmission of GBS from the mother, the child needs a thorough collection of an allergological history and close monitoring of the

woman in labor in the first 30 minutes from the start of administration [13].

Prescribing second-line antibiotics to prevent mother-to-child transmission of GBS during childbirth is based on two principles: information about the presence of an allergic reaction to penicillin G/ampicillin and sensitivity of GBS to clindamycin [10]. First-line reserve group antibiotics include cefazolin, clindamycin, and vancomycin [12]. Dosages and frequency of drug administration are unanimously approved throughout the world and do not cause controversy. At the same time, many issues are the subject of discussion.

Cefazolin belongs to the first generation of cephalosporins [13]. It has been proven that cefazolin with a minimum inhibitory concentration (MIC90) of 0.5  $\mu\text{g/ml}$  inhibits the growth of GBS >90 % [16]. T. Mitchell et al. (2001) 1–2–4–6 hours before planned operative delivery, cefazolin 1.0 g was administered intravenously once and the concentration of cefazolin in the blood plasma of a pregnant woman, in the amniotic fluid and umbilical cord blood at the time of delivery was determined by high-performance liquid chromatography. It was noted that in all samples the concentration of cefazolin exceeded the MIC90, which amounted to 0.96

µg/ml in the blood plasma of a pregnant woman (95 % CI 0.89–1.0), in umbilical cord blood 0.96 µg/ml (95 % CI 0.89–1.0) and the amniotic fluid 0.9 µg/ml (0.95 % CI 0.77–1.0) [16]. The presented data emphasize the bacteriostatic properties of cefazolin, manifested in the ability to inhibit the growth of GBS even after 6 hours from the moment of administration of the antibiotic. At the same time, there are conflicting data on the pharmacokinetics of cefazolin during pregnancy. In physiologically developing pregnancy, an increase in glomerular filtration rate is noted.

A. Philipson et al. (1987) noted an increase in the clearance of cefazolin by 57 % during pregnancy compared with non-pregnant patients [17]. On the contrary, in a clinical study by J. Popovic et al. (2007), no statistically significant differences were found in the data obtained [18]. At the same time, it was shown that 70–95 % of cefazolin is excreted by the kidneys due to glomerular filtration, and renal clearance is directly proportional to the clearance of cefazolin [13], which corresponds to the data of A. Philipson et al. [17]. Limited data on the pharmacokinetics of cefazolin during pregnancy require a more detailed study.

Clindamycin has a bacteriostatic effect [18]. Antibiotic prophylaxis during childbirth can be prescribed according to the scheme: clindamycin 900 mg every 8 hours until the end of labor [10]. At the same time, C.D. Wear et al. argue that the therapeutic concentration of clindamycin in the blood of the fetus can be achieved only with repeated administration of the antibiotic at least 6 hours before birth [20]. Clindamycin binds primarily to alpha-1-acid glycoprotein [21]. Plasma protein binding is concentration dependent and ranges from 60 to 94 % at therapeutic serum concentrations [13]. Changes in the level of alpha-1-acid glycoprotein in the blood of the mother and fetus alter the pharmacokinetics of clindamycin, which may affect the effectiveness of the bacteriostatic action of antibiotic prophylaxis [21].

With GBS resistance to clindamycin or a high risk of developing an allergic reaction to β-lactam antibiotics, women with GBS are prescribed an antibiotic from the group of cyclic glycopeptides — vancomycin [10]. C.N. Onwuchuruba et al. (2014)

determined the concentration of vancomycin in maternal and cord blood at various dosing regimens [22]. With intravenous antibiotic prophylaxis in childbirth according to the scheme vancomycin 1.0 g every 12 hours, the therapeutic concentration of vancomycin is set at 32 % in the blood of the woman in labor and 9 % in the umbilical cord blood. At a dosage of vancomycin 15 mg/kg every 12 hours, the therapeutic concentration was observed at 50 % in the blood of the woman in labor and 33 % in the umbilical cord blood. The dosing regimen of vancomycin 20 mg/kg every 8 hours proved to be the most optimal for the prevention of vertical transmission of GBS from mother to child, and the therapeutic concentration of the antibiotic was achieved in more than 80 % of cases [22].

C.V. Towers et al. in solidarity with the conclusions of C.N. Onwuchuruba et al. and also highlighted the efficacy of the proposed intravenous vancomycin regimen for intranatal antibiotic prophylaxis of GBS. In a clinical study by C.V. Towers et al., indicators of the maximum inhibitory concentration in the blood of a woman in labor and cord blood were established, which amounted to 44.4 µg/ml and 27.4 µg/ml [23]. It was noted that the results obtained were above the minimum inhibitory concentration of vancomycin (>1 µg/ml) for suppressing the growth of GBS, which again emphasizes the effectiveness of vancomycin [23].

Knowledge of the pharmacokinetic characteristics of antibiotics in the mother-placenta-fetus system plays a key role in the dosing schedule and frequency of antibiotic administration to suppress the growth of GBS. However, it is important to monitor the resistance of GBS to the above antibacterial drugs. If in a clinical study by Y. López et al. (2017) noted 100 % sensitivity of GBS to penicillin, ampicillin, and vancomycin [24], but the clinical work of S. Assefa et al. (2018) published the results of GBS resistance to penicillin, ampicillin, and vancomycin, which amounted to 19.5 %, 14.6 %, and 17 %, respectively [25]. A clinical study by M. Ábrók et al. (2019) in the period from 2012–2018. also highlights the growing resistance of GBS to antibacterial drugs. It was noted that the antibiotic resistance of GBS to erythromycin and clindamycin increased from 29.2 % to 39.7 % and from 30.2 % to

38.7 %, respectively [26]. Several of other works also demonstrate the resistance of GBS to macrolides and lincosamides [27, 28], which emphasizes the importance of determining the sensitivity of GBS to antibacterial drugs with the determination of the minimum inhibitory concentration.

### Modern methods of prevention of group B streptococcus

Given the growing resistance of GBS to antibacterial drugs, it is necessary to develop new methods for the prevention of GBS in obstetrics. The effectiveness of antiseptic agents for the prevention of vertical transmission of GBS from mother to child was demonstrated in the clinical work of J.J. Hijona et al. (2018) [29]. The day before a «programmed birth», a woman with GBS colonization was vaginally injected with a tablet with the active ingredient dequalinium chloride 10 mg. It was noted that the number of women colonized with GBS on the day of delivery decreased by 57.21 %, which demonstrates the cost-effectiveness of the use in clinical practice [29]. At the same time, chlorhexidine proved to be an ineffective method for the prevention of GBS in pregnant women [30].

Many scientific studies demonstrate that lactoferrin can be used as a prebiotic for the prevention of neonatal GBS infections. Lactoferrin is a globular glycoprotein of the transferrin family [31]. It is produced in high concentrations in breast milk [32, 33]. It has been proven that lactoferrin at a concentration of 500 µg/ml has antimicrobial activity and inhibits the growth of GBS [34]. Lactoferrin supplementation in late pregnancy may be a promising tool to improve pregnancy outcomes and neonatal GBS infections.

L. Hanson (2022) recommends taking oral probiotics as a prevention to reducing the growth of GBS in pregnant women. In a clinical study, pregnant women with GBS colonization from the 28th week of pregnancy took 1 capsule of daily by the mouth of the Floragen3 probiotic. It was noted that in 15.3 % of women at 36 weeks gestation, the GBS carrier status changed from positive to negative [35].

M. Ho et al. (2016) also studied the effectiveness of oral probiotics in pregnancy. Pregnant women with diagnosed GBS colonization at 35–37 weeks of gestation before delivery took 2 probiotic capsules daily before bedtime, containing *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* strains. At the time of admission to the maternity hospital, 42.9 % of women were diagnosed with a negative recto-vaginal smear for GBS [36].

Y. Liu et al. (2020) also noted a decrease in the colonization of pregnant GBS against the background of oral intake of probiotics containing strains of *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* [37]. No less interesting data were obtained in a clinical study by V. Martin (2019). Pregnant women with GBS colonization from 26–38 weeks daily took a probiotic containing *Lactobacillus salivarius* by mouth 1 capsule daily. It was established that at 38 weeks of pregnancy, the rectal swab was negative in 72 % of cases, and the vaginal swab was negative in 68 % of cases [38].

### Conclusion

To date, intrapartum antibiotic prophylaxis remains the only effective method for preventing mother-to-child transmission of GBS. The rise of antibiotic resistance is a global health problem. A promising direction in solving the problem of GBS is the development of new strategies for the prevention of perinatal infection of the fetus and newborn based on a more detailed study of the effects of lactoferrin and probiotics and the development of new technologies for the treatment of perinatal infections associated with GBS.

### References / Библиографический список

- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schrag SJ. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA*. 2008;299(17):2056–2065. doi.org/10.1001/jama.299.17.2056
- Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy Statement — Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2011;128(3):611–616. doi.org/10.1542/peds.2011–1466.

3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(10):1–36.
4. Faro S, Brehm B, Smith F, Mouzoon M, Greisinger A, Wehmanen O, Turrentine MA. Screening for group B streptococcus: a private hospital's experience. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;451096:1–4. doi: doi.org/10.1155/2010/451096
5. Maisey HC, Doran KS, Nizet V. Recent advances in understanding the molecular basis of group B Streptococcus virulence. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:1–27. doi.org/10.1017/S1462399408000811
6. Asghar, S, Khan, JA, Mahmood MS, Arshad MI. A Cross-sectional Study of Group B Streptococcus–Associated Sepsis, Coinfections, and Antibiotic Susceptibility Profile in Neonates in Pakistan. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(4):59–69. doi: 10.1097/anc.0000000000000701
7. Joachim A, Matee MI, Massawe FA, Lyamuya EF. Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*. 2009;9:437–444. doi.org/10.1186/1471–2458–9–437
8. Ezeonu I, Agbo M. Incidence and anti-microbial resistance profile of group B Streptococcus infection in pregnant women in Nsukka, Enugu state, Nigeria. *Afr J Microbiol Res*. 2014;8(1):91–95. doi.org/10.5897/AJMR12.2307
9. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, Lynfield R, Vagnone PS, Burzlaff K, Spina NL, Dufort EM, Schaffner W, Thomas AR, Farley MM, Jain JH, Pondo T, McGeel, Beall BW, Schrag SJ. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826
10. ACOG Committee Opinion number 797. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):51–72. doi:10.1097/AOG.0000000000003668
11. Scasso S, Laufer J, Rodriguez G, Alonso JG, Sosa CG. Vaginal group B streptococcus status during intrapartum antibiotic prophylaxis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(1):9–12. doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.018
12. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations: Singleton birth, spontaneous delivery in the occipital presentation (normal delivery). *Ministry of Health of the Russian Federation*. 2021;1–66. (In Russian). [Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации: Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021, С. 1–66.]
13. Kukes VG, Sychev DA. Clinical pharmacology: textbook. *GEOTAR-Media*. 2017;5:1–1024. (In Russian). [Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология: учебник // ГЭОТАР-Медиа. 2017. № 5. С. 1–1024.
14. Berardi A, Pietrangiolillo Z, Reggiani ML, Bianco V, Gallesi D, Rossi K, Facchinetti F, Ferrari F. Are postnatal ampicillin levels actually related to the duration of intrapartum antibiotic prophylaxis prior to delivery? A pharmacokinetic study in 120 neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):152–156. doi.org/10.1136/archdischild-2016–312546
15. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321:188–199. doi.org/ 10.1001/jama.2018.19283
16. Mitchell FT, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol*. 2001;98(6):1075–1079. doi:10.1016/s0029-7844(01)01629-5
17. Philipson A, Stiernstedt G, Ehrnebo M. Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefazolin in pregnant and non-pregnant women. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12:136–144. doi.org/10.2165/00003088–198712020–00004
18. Popovic J, Grujic Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:595–602. doi.org/ 10.1111/j.1365–2710.2007.00864.x
19. Berg BR, Houseman JL, Steeg ZE, Le Bar WD, Newton DW. Antimicrobial Susceptibilities of Group B Streptococcus Isolates from Prenatal Screening Samples. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(9):3499–3500. doi:10.1128/jcm.01781-14
20. Wear CD, Towers CV, Brown MS, Weitz B, Porter S, Wolfe L. Transplacental passage of clindamycin from mother to neonate. *J. Perinatol*. 2016;36(11):960–961. doi.org/ 10.1038/jp.2016.122
21. Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, Steegers EA, Danhof M. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):2175–2181. doi.org/ 10.1128/AAC.01017–09
22. Onwuchuruba CN, Towers CV, Howard BC, Hennessy MD, Wolfe L, Brown MS. Transplacental passage of vancomycin from mother to neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):352–354. doi.org/ 10.1016/j.ajog.2014.01.019
23. Towers CV, Weitz B. Transplacental passage of vancomycin. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;31(8):1021–1024. doi: 10.1080/14767058.2017.1306049
24. López Y, Parra E, Cepas V, Sanfeliú I, Juncosa T, Andreu A, Xercavins M, Pérez J, Sanz S, Vergara A, Bosch J, Soto SM. Serotype, virulence profile, antimicrobial resistance and macrolide-resistance determinants in Streptococcus agalactiae isolates in pregnant women and neonates in Catalonia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(8):472–477. doi: 10.1016/j.eimc.2017.08.006
25. Assefa S, Desta K, Lema T. Group B streptococci vaginal colonization and drug susceptibility pattern among pregnant women attending in selected public antenatal care centers in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):135–144. doi:10.1186/s12884-018-1791-4
26. Ábrók M, Tigyi P, Kostrzewa M, Burián, Deák J. Evaluation of the Results of Group B Streptococcus Screening by MALDI-TOF MS among Pregnant Women in a Hungarian Hospital. *Pathogens*. 2020;9(1):1–7. doi:10.3390/pathogens9010001
27. Ali MM., Woldeamanuel Y, Asrat D, Fenta DA, Beall B, Schrag S, McGee L. Features of Streptococcus agalactiae strains recovered from pregnant women and newborns attending different hospitals in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):848–857. doi:10.1186/s12879-020-05581-8
28. Nascimento CS, Santos NFB., Ferreira RC, Taddei CR. Streptococcus agalactiae in pregnant women in Brazil: prevalence, serotypes, and antibiotic resistance. *Braz J Microbiol*. 2019;50(4):943–952. doi:10.1007/s42770-019-00129-8

29. Hijona JJ, Carballo AL, Sánchez MS, Dyachkova N, Expósito JF, Alcázar JL. Vaginal antiseptics reduce the risk of perinatal infection with group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(16):2741–2745. doi:10.1080/14767058.2018.144919
30. Ohlsson A, Shah VS, Stade BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:1–51. doi.org/10.1002/14651858.CD003520.pub3
31. Becker KW, Skaar EP. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38:1235–1249. doi.org/10.1111/1574-6976.12087
32. Manzoni P, Dall'Agola A, Tomé D, Kaufman DA, Tavella E, Pieretto M, Messina A, Luca D, Bellaiche M, Mosca A, Piloquet H, Simeoni U, Picaud JC, Vecchio AD. Role of Lactoferrin in Neonates and Infants: An Update. *Am J Perinatol*. 2018;35(6):561–565. doi.org/10.1055/s-0038-1639359
33. Rai D, Adelman AS, Zhuang W, Rai GP, Boettcher J, Lönnnerdal B. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: a global systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54:1539–1547. doi:10.1080/10408398.2011.642422
34. Lu J, Francis JD, Guevara MA, Moore RE, Chambers SA, Doster RS, Eastman AJ, Rogers LM, Noble KN, Manning SD, Damo SM, Aronoff DM, Townsend SD, Gaddy JA. Antibacterial and Anti-biofilm Activity of the Human Breast Milk Glycoprotein Lactoferrin against Group B Streptococcus. *Chembiochem*. 2021;22(12):2124–2133. doi:10.1002/cbic.202100016
35. Hanson L, Vusse LV, Forqie M, Malloy E, Singh M, Scherer M, Kleber D, Dixon J, Hryckowian AJ, Safdar N. A randomized controlled trial of an oral probiotic to reduce antepartum group B Streptococcus colonization and gastrointestinal symptoms. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100748. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100748
36. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, Chiu TH. Oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):515–518. doi:10.1016/j.tjog.2016.06.003
37. Liu Y, Huang Y, Cai W, Li D, Zheng W, Xiao Y, Liu Y, Zhao H, Pan S. Effect of oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on vaginal Group B Streptococcus colonization and vaginal microbiome in late pregnancy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(12):1753–1759. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.09
38. Martín V, Cárdenas N, Ocaña S, Marín M, Arroyo R, Beltrán D, Badiola C, Fernández L, Rodríguez JM. Rectal and Vaginal Eradication of Streptococcus agalactiae in Pregnant Women by Using Lactobacillus salivarius CECT 9145, A Target-specific Probiotic Strain. *Nutrients*. 2019;11(4):810–832. doi:10.3390/nu11040810

## Стрептококк группы В в акушерстве: нерешенные проблемы

В.Е. Радзинский<sup>1</sup> , О.К. Доронина<sup>1</sup> , А.С. Оленев<sup>2</sup> , О.В. Стецюк<sup>2</sup>  

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», г. Москва, Российская Федерация  
✉ stetsyuko@list.ru

**Аннотация.** На протяжении нескольких десятилетий среди всех возможных возбудителей неонатальных инфекций стрептококк группы В занимает одну из ведущих позиций. Сепсис, менингит и пневмонию относят к наиболее частым клиническим проявлениям неонатальной инфекции, ассоциированной стрептококком группы В. В рамках данного обзора перед нами стояла цель — провести анализ литературных источников, демонстрирующих всемирный подход к профилактике вертикальной трансмиссии стрептококка группы В от матери ребенку. При написании обзора изучены научные публикации зарубежных и отечественных авторов из базы данных PubMed. В обзоре рассмотрены препараты выбора для проведения интранатальной антибиотикопрофилактики, их фармакодинамические и фармакокинетические особенности. При анализе детализирована проблема роста резистентности стрептококка группы В к антибактериальным препаратам. Отмечена антимикробная активность лактоферрина в минимальной ингибирующей концентрации 500 мкг/мл. Также в представленной работе отражены протективные и терапевтические эффекты перорального приема пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14*. На основании анализа можно сделать вывод, что пенициллин G и ампициллин оказывают наиболее выраженное бактерицидное действие против стрептококка группы В. При этом к наиболее частым побочным эффектам β-лактамов пенициллинов относят аллергическую реакцию с возможным развитием анафилактического шока. Ввиду

этого, к антибиотикам группы резерва первой линии относят: цефазолин, клиндамицин и ванкомицин. Вместе с тем важно учитывать снижение терапевтической концентрации клиндамицина при изменении показателя альфа-1-кислого гликопротеина в крови матери и плода, нефротоксическое действие ванкомицина и перекрестную аллергическую реакцию цефазолина с антибиотиками группы пенициллинов. Перспективным направлением в решении проблемы стрептококка группы В является разработка новых стратегий профилактики перинатального инфицирования плода и новорожденного на основе более детального изучения эффектов лактоферрина и пробиотиков.

**Ключевые слова:** стрептококк группы В, неонатальные инфекции, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

**Вклад авторов:** В.Е. Радзинский, О.К. Доронина, А.С. Оленев, О.В. Стецюк — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.

Поступила 15.12.2022 Принята 16.01.2023

**Для цитирования:** Radzinsky V.E., Doronina O.K., Olenev A.S., Stetsyuk O.V. Group B streptococcus in obstetrics: unsolved problems // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 9–16. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-9-16







*Corresponding author:* Olga Vladimirovna Stetsyuk — obstetrician-gynecologist at the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Коммунарка», 142770, st. Sosensky Stan, 8с3, Moscow, Russian Federation. E-mail: stetsyuko@list.ru  
Radzinsky V.E. ORCID 0000–0003–4956–0466  
Doronina O.K. ORCID 0000–0002–4288–353X  
Olenev A.S. ORCID 0000–0001–9632–6731  
Stetsyuk O.V. ORCID 0000–0001–8600–7112

*Ответственный за переписку:* Стецюк Ольга Владимировна — врач акушер-гинеколог в Московском многопрофильном клиническом центре «Коммунарка», Российская Федерация, 142770, г. Москва, ул. Сосенский Стан 8с3. E-mail: stetsyuko@list.ru  
Радзинский В.Е. SPIN-код 4507–7510; ORCID 0000–0003–4956–0466  
Доронина О.К. SPIN-код 6011–1068; ORCID 0000–0002–4288–353X  
Оленев А.С. SPIN-код 1042–3552; ORCID 0000–0001–9632–6731  
Стецюк О.В. SPIN-код 1945–0695; ORCID 0000–0001–8600–7112




DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38  
EDN: SCGIRKОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ORIGINAL RESEARCH

## Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишена вульвы

Е.В. Колесникова<sup>1</sup>  , А.В. Жаров<sup>1,2</sup> , С.С. Тодоров<sup>3</sup> ,  
Г.А. Пенжоян<sup>1</sup> , Н.В. Мингалева<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация  
 [jokagyno@rambler.ru](mailto:jokagyno@rambler.ru)

**Аннотация.** *Актуальность.* Большинство представленных в литературе научных работ указывают на морфологические особенности стадий развития склеротического лишена вульвы, либо в сравнении с другими поражениями кожи вульвы. В то же время данных об особенностях морфологического исследования биоптатов вульвы, в зависимости от клинических вариантов течения склеротического лишена вульвы, на сегодняшний день недостаточно. *Цель исследования* — определить наличие или отсутствие отличительных морфологических особенностей склеротического лишена вульвы, в зависимости от клинических вариантов его течения. *Материалы и методы.* В исследование были включены 292 больных склеротическим лихеном вульвы (20–70 лет). На основе разработанной нами шкалы оценки объективных и субъективных клинических признаков склеротического лишена вульвы были выделены 3 клинических группы: 101 пациентка с атрофическим вариантом течения, 154 — со склерозирующим вариантом и 37 пациенток со склероатрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы. Кроме клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических исследований всем пациенткам выполнялась инцизионная биопсия вульвы с последующим морфологическим исследованием биоптатов. *Результаты и обсуждение.* Описаны и представлены в виде изображений особенности результатов морфологического исследования различных клинических вариантов течения склеротического лишена вульвы. Выявлены характерные морфологические признаки для каждой клинической группы, а также общие признаки, свойственные всем вариантам течения данной патологии. В ходе исследования установлено, что морфологическое исследование тканей вульвы информативно лишь для подтверждения диагноза «Склеротический лишень вульвы», определения стадии заболевания, а также для исключения злокачественного процесса, в то время как для четкой дифференцировки вариантов клинического течения склеротического лишена вульвы обычного морфологического исследования недостаточно, что требует проведения дальнейших исследований с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. *Выводы.* Выявленные отличия в морфологических показателях различных вариантов течения склеротического лишена вульвы являются недостаточно специфичными, что исключает возможность точной морфологической верификации вариантов течения склеротического лишена вульвы и подтверждает целесообразность использования предложенной нами клинической классификации вариантов течения склеротического лишена вульвы на основе объективных и субъективных клинических признаков.

© Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С. Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Ключевые слова:** склеротический лишай, лишай склероатрофический, патология вульвы, морфология, гистологическое исследование

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов.** Разработка концепции — Колесникова Е.В., Жаров А.В. Дизайн исследования — Колесникова Е.В. Сбор и обработка материала, проведение исследования — Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С. Подготовка визуализации данных — Колесникова Е.В., Жаров А.В. Написание текста — Колесникова Е.В., Тодоров С.С. Подготовка и редактирование текста — Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Утверждение окончательного варианта статьи — Пенжоян Г.А. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Проведенное исследование соответствует признанным стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki, 2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, (протокол № 103 от 12 октября 2021 г.).

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию:** пациенты, включенные в исследование, давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на публикацию описания клинических случаев и фотоматериалов.

Поступила 06.12.2022 Принята 16.01.2023

**Для цитирования:** Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С. Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишая вульвы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 17–38. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38


## Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva

Ekaterina V. Kolesnikova<sup>1</sup>  , Alexander V. Zharov<sup>1,2</sup> , Sergey S. Todorov<sup>3</sup> ,  
Gregoriy A. Penzhoyan<sup>1</sup> , Natalya V. Mingaleva<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

<sup>3</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

 jokagyno@rambler.ru

**Abstract. Relevance.** Most of the scientific papers presented in the literature indicate morphological features of the stages of development of sclerotic lichen of the vulva, or in comparison with other vulvar skin lesions. At the same time, data on the features of morphological examination of vulvar biopsies, depending on the clinical variants of the course of sclerotic lichen of the vulva, is currently insufficient. *The aim of the study* — to determine the presence or absence of distinctive morphological features of the sclerotic lichen of the vulva, depending on the clinical variants of its course. *Materials and Methods.* The study

included 292 patients with sclerotic lichen of the vulva (20–70 years old). Based on the scale of assessment of objective and subjective clinical signs of sclerotic lichen of the vulva developed by us, 3 clinical groups: 101 patients with an atrophic variant of the course, 154 with a sclerosing variant and 37 patients with a scleroatrophic variant of the course of sclerotic lichen of the vulva. In addition to clinical laboratory, instrumental and immunological studies, all patients underwent incisional biopsy of the vulva followed by morphological examination of biopsies. *Results and Discussion*. The features of the results of morphological examination of various clinical variants of the course of sclerotic lichen of the vulva are described and presented in the form of images. The characteristic morphological signs for each clinical group, as well as common signs characteristic of all variants of the course of this pathology, were revealed. Morphological examination of vulvar tissues is informative only to confirm the diagnosis of «Sclerotic lichen of the vulva», to determine the stage of the disease, as well as to exclude the malignant process, while for a clear differentiation of variants of the clinical course of sclerotic lichen of the vulva, conventional morphological examination is not enough, which requires further studies using immunohistochemical and molecular genetic methods. *Conclusion*. The revealed differences in morphological parameters of various variants of the course of sclerotic lichen of the vulva are insufficiently specific, which excludes the possibility of accurate morphological verification of the variants of the course of sclerotic lichen of the vulva and confirms the expediency of using clinical classification of variants of the course of sclerotic lichen of the vulva based on objective and subjective clinical signs.

**Key words:** sclerotic lichen, scleroatrophic lichen, vulva pathology, morphology, histological examination

**Funding.** The authors state that there is no external funding.

**Author contributions.** Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Research design — Kolesnikova E.V. Material collection and processing, research — Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Todorov S.S. Data visualization preparation — Kolesnikova E.V., Zharov A.V. Text writing — Kolesnikova E.V., Todorov S.S. Text preparation and editing — Penjoyan G.A., Mingaleva N.V. Approval of the final version of the article — Penjoyan G.A. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** The conducted research complies with the recognized standards of the Helsinki Declaration (Declaration Helsinki, 2013). The protocol of the study was approved by the local ethics committee (Protocol No. 103 of October 12, 2021).

**Acknowledgements** — not applicable.

**Informed consent to publication:** patients included in the study gave written informed consent to participate in the research, including the publication of descriptions of clinical cases and photographs.

Received 06.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Kolesnikova EV, Zharov AV, Todorov SS, Penzhoyan GA, Mingaleva N.V. Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):17–38. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38

## Введение

Склеротический лишай вульвы (СЛВ) является хроническим воспалительным заболеванием и одной из наиболее частых патологий вульвы. Информационным центром по генетическим и редким заболеваниям (GARD) Национального института здравоохранения (NIH) и Национальной организацией редких заболеваний (NORD) СЛВ был признан

редким заболеванием [1, 2]. В то же время Европейский дерматологический форум признает СЛВ как распространенное заболевание [3]. Необходимо учитывать недооценку заболеваемости СЛВ в связи с занижением сведений из-за нераспознавания врачом патологии или постановки ошибочного диагноза, страха и стеснения пациенток при обращении к врачу, ведения пациенток со СЛВ различными специа-

листами, бессимптомных случаев заболевания и других факторов [4]. Первое описание патологии было представлено еще в 1887 г. [5], однако дискуссии о его патогенезе, клинических и гистологических диагностических критериях и подходов к терапии до настоящего времени остаются спорными [6, 7]. Долгое время в терминологии СЛВ преобладали довольно расплывчатые термины, такие как лейкоплакия, крауроз, дистрофия вульвы, что вносило определенную путаницу в его диагностику среди клиницистов. В настоящее время в классификации ISSVD СЛВ включен в дерматозы вульвы неопухолевого и неинфекционного характера [8]. В то же время классификации самого СЛВ не существует, не смотря на большое разнообразие клинических симптомов заболевания. Отсутствие клинической классификации СЛВ, как и неоднозначность его номенклатурной принадлежности, обуславливает недостаточную диагностику заболевания и зачастую неадекватные результаты стандартного лечения. В то время как клинические проявления СЛВ имеют довольно разнообразный характер, остается вопрос о месте и значимости морфологического исследования биоптата вульвы в диагностике СЛВ. Согласно современным данным морфологическое исследование тканей вульвы при СЛВ проводится только в определенных ситуациях: при наличии атипичных проявлений (например, стойкий участок утолщенной шелушащейся кожи, стойкая эрозия или эритема, бородавчатые или папулезные/узелковые поражения), при неясности клинической картины СЛВ (с целью дифференциальной диагностики), отсутствии ответа на адекватную терапию, а также при выявлении гиперпигментированных участков кожи [9]. При этом гистологическое исследование позволяет подтвердить диагноз СЛВ, типичными гистологическими признаками которого являются гипер/паракератоз, атрофия эпидермиса, дегенерация базальных клеток, гиалинизация кожи и лентообразный лимфоцитарный инфильтрат [10], а главный отличительный признак — папиллярный дермальный склероз [11]. Некоторые авторы указывают также на морфологические особенности стадий развития СЛВ: ранняя или предсклеротическая

стадия (интерфейсный дерматит лихеноидного или вакуолярного типа), стадия прогрессирующего склероза верхних слоев кожи, подкрепленного полосой воспалительного клеточного инфильтрата, а также поздняя стадия (скудные клеточные инфильтраты с потерей придатков, сосудистых структур и гомогенизацией дермы) [12]. Таким образом, большинство представленных в литературе научных работ указывают на морфологические особенности стадий развития СЛВ либо в сравнении с другими поражениями кожи вульвы [13, 14]. В то же время данных об особенностях морфологического исследования биоптатов вульвы, в зависимости от клинических вариантов течения СЛВ, на сегодняшний день недостаточно.

**Цель исследования** — определить наличие или отсутствие отличительных морфологических особенностей СЛВ, в зависимости от клинических вариантов его течения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 292 больных СЛВ в возрасте 20–70 лет. Исследование проводили в соответствии с признанными стандартами Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki, 2013). Все пациенты, включенные в исследование, давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на публикацию описания клинических случаев и фотоматериалов. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар (протокол № 103 от 12 октября 2021 г.).

На основании разработанной нами шкалы оценки объективных и субъективных клинических признаков склеротического лишена вульвы (табл.) все пациентки были распределены на 3 клинические группы: 1 — группа пациенток с атрофическим вариантом течения СЛВ (n=101), 2 — со склерозирующим вариантом течения СЛВ (n=154), 3 — пациентки со склероатрофическим вариантом течения СЛВ (n=37).

Шкала оценки объективных и субъективных клинических признаков склеротического лишена вульвы

Признаки	Варианты течения склеротического лишена (СЛ)						Отметка (+ или V)	Комментарии
	Атрофический	Отметка (+ или V)	Склерозирующий	Отметка (+ или V)	Склеро-атрофический	Отметка (+ или V)		
Объективные								
Пигментация	отсутствует		ярко выраженная		умеренно выраженная			*сочетается с атрофией НПО
	слабо выраженная				ярко выраженная*			
Атрофия наружных половых органов (НПО)	промежуточная стадия		отсутствует		промежуточная стадия*			*обязательно сочетается с депигментацией
	окончательная стадия		начальная стадия		окончательная стадия*			
Склероз и утолщение кожи	отсутствуют		ярко выраженные		умеренно выраженные*			*сочетаются с атрофией НПО
					ярко выраженные*			
Стеноз преддверия влагалища*	отсутствует		отсутствует		отсутствует			*Признак зависит от длительности заболевания ** развивается быстро, в течение 2–5 лет *** развивается долго, только после 10 лет от начала заболевания
	1 степень**		1 степень***		1 степень**			
	2 степень**		2 степень***		2 степень**			
Состояние кожи	3 степень**		3 степень***		3 степень**			Сочетание участков кожи по типу «пергаментной» и «шагреновой»
	Сухая, гладкая, блестящая по типу «пергаментной»		Сморщена и резко утолщена по типу «шагреновой»					
Субъективные								
Зуд вульвы	отсутствует		легкий*					*при длительности процесса менее 3 лет
	легкий		умеренный		тяжелый**			
Диспареуния/вульводина	поверхностная		глубокая					смешанная

Примечание: выбирается вариант клинического течения СЛВ с наибольшим количеством отметок (+ или V).

Scale for assessing objective and subjective clinical signs of lichen sclerosis of the vulva

Variants of the course of lichen sclerosis (SL)							
signs	atrophic	mark (+ or V)	Sclerosing	mark (+ or V)	Sclero-atrophic	mark (+ or V)	Comments
	objective						
Pigmentation	missing		pronounced		moderately pronounced		* associated with atrophy of the vulva
	mild					pronounced*	
Atrophy of the external genitalia	intermediate stage		missing		intermediate stage*		* necessarily combined with depigmentation
	final stage		initial stage		final stage*		
Sclerosis and thickening of the skin	missing		pronounced		moderately pronounced *		* associated with atrophy of the vulva
						pronounced*	
Stenosis of the vestibule*	missing		missing		missing		* The symptom depends on the duration of the disease ** develops rapidly, within 2–5 years *** develops for a long time, only after 10 years from the onset of the disease
	1 degree **		1 degree ***		1 degree **		
	2 degree **		2 degree ***		2 degree **		
Skin condition	3 degree **		3 degree ***		3 degree **		The combination of skin areas according to the type of «parchment» and «shagreen»
	Dry, smooth, shiny like «parchment»		Wrinkled and sharply thickened like «shagreen»				
subjective							
Itching of the vulva	missing		light *		heavy**		* with a process duration of less than 3 years
	light		moderate				
				heavy			
Dyspareunia/ Vulvodinia	superficial		deep		mixed		

Note: the variant of the clinical course of SLV with the largest number of marks (+ or V) is selected.

Кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных исследований (опрос, сбор анамнеза, осмотр общеклинический, осмотр вульвы и вульвоскопия, гинекологическое исследование, микроскопическое исследование отделяемого мочеполювых органов женщин для исключения воспалительного процесса, ультразвуковое исследование органов малого таза), пациенткам из всех трех клинических групп, а также 30 условно-здоровым женщинам из группы контроля проводилось иммунологическое исследование в виде определения концентрации цитокинов IL-20, IL-23, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Результаты иммунологического исследования подтвердили не только иммунопатогенез СЛВ, но и целесообразность разделения СЛВ на предложенные нами клинические варианты его течения ввиду достоверных различий уровней большинства исследуемых цитокинов у пациенток из разных клинических групп [15]. Кроме того, исследуемым из всех трех групп выполнялась инцизионная биопсия вульвы под местной анестезией с использованием 2 % раствора лидокаина. После вырезки биоптата его немедленно погружали в фиксатор (10 % раствор формалина, что соответствует 4 % формальдегиду), в 10–15 раз превышающий объем биоптата. Морфологическая оценка тканей вульвы проводилась с использованием окраски гематоксилином и эозином, окраски по Хочкиссу (ШИК-реакция), окраски по Маллори, а также окраски пикрофуксином по Ван-Гизону. При проведении исследования использовался микротом ротационный Leica Германия с толщиной срезов 2 мкм, а также микроскоп Leica Германия 1000 DM с фотокамерой и разрешением 8,5 мегапикселей (увеличение микроскопа 100, 200, 400).

## Результаты и обсуждение

Задачами проводимого исследования были морфологическое подтверждение диагноза «склеротический лишай вульвы», а также выявление наличия или отсутствия характерных особенностей в состоянии тканей вульвы, таких как выраженность атрофии, гиалиноза, склероза тканей, воспали-

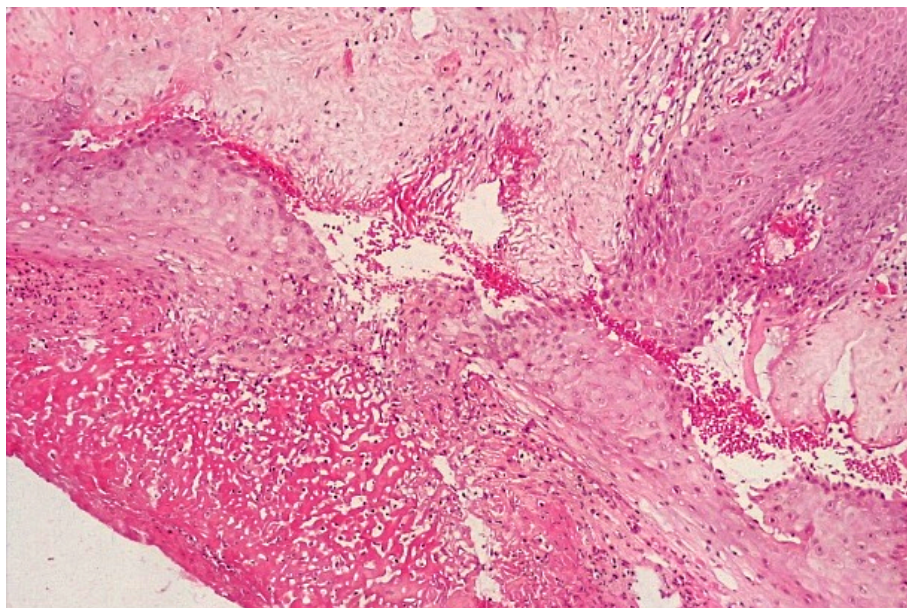
тельных процессов, поражении сосудов и других признаков у пациенток с различными вариантами течения СЛВ. Кроме того, необходимо было исключить злокачественный процесс вульвы.

В результате проведенного морфологического исследования у всех пациенток из трех клинических групп был подтвержден диагноз «Склеротический лишай вульвы» и исключены признаки злокачественных изменений.

Далее представлено описание морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток с различными клиническими вариантами течения СЛВ вульвы.

При морфологическом исследовании биоптатов вульвы пациенток с атрофическим вариантом течения СЛВ наибольшие изменения наблюдались со стороны эпидермиса и поверхностных слоев дермы. В эпидермисе отмечалась резкая атрофия клеток многослойного плоского эпителия (МПЭ) с участками повышенного ороговения (гиперкератоза и паракератоза), в некоторых случаях были выявлены участки фибриноидного некроза с окружающей лейкоцитарной клеточной инфильтрацией (рис. 1), указывающие на наличие очагов острого язвенного повреждения эпидермиса на фоне дистрофических и регрессивных изменений многослойного плоского эпителия. При этом количество клеточных слоев эпидермиса было уменьшено в среднем до 3–4 с избыточным образованием роговых чешуек в поверхностных слоях, а количество базальных клеток эпидермиса в 1 мкм не превышало 10, что свидетельствовало об атрофии резервного слоя эпидермиса (рис. 2).

Что касается изменений со стороны дермы при атрофическом варианте СЛВ, то как в поверхностных, так и в глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной волокнистой соединительной ткани с лимфо-гистиоцитарной клеточной инфильтрацией, неравномерным ангиоматозом и кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла. При специальных окрасках на гликоген (ШИК-реакция по Хочкиссу) сосочковый слой в большинстве случаев был резко сглажен, замещен фиброзной соединительной тканью с признаками отека и гиалиноза за счет инфильтрации

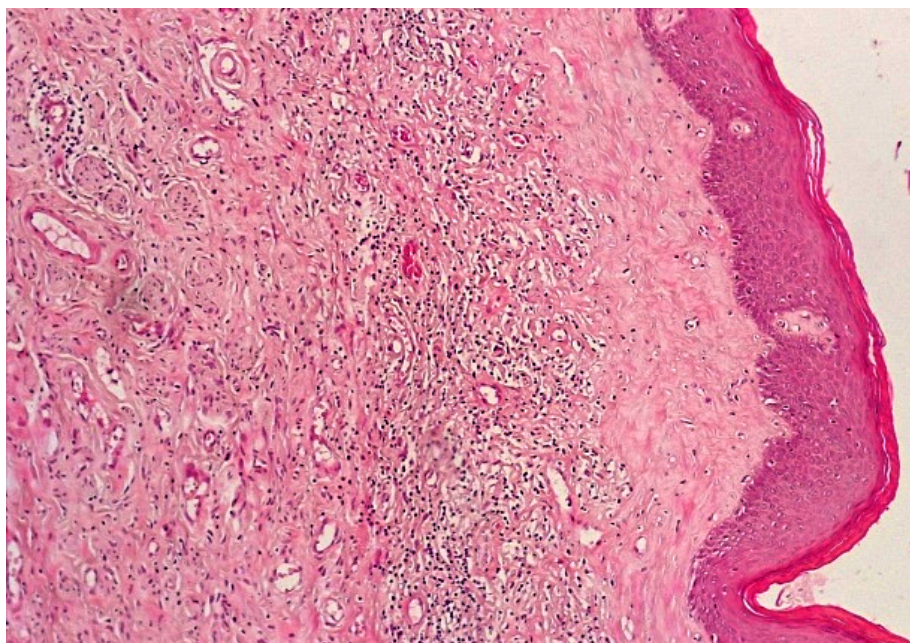


**Рис. 1.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы.

Участок фибриноидного некроза с лейкоцитарной инфильтрацией многослойного плоского эпителия с развитием паракератоза, дискератоза. Развитие плотной волокнистой соединительной ткани в поверхностных слоях дермы с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией (окраска гематоксилином-эозином, x100)

**Fig. 1.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

A site of fibrinoid necrosis with leukocyte infiltration of multilayer squamous epithelium with the development of parakeratosis, dyskeratosis. Development of dense fibrous connective tissue in the superficial layers of the dermis with moderate



**Рис. 2.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы.

Неравномерная атрофия и хроническое воспаление кожи с развитием фиброзной ткани (окраска гематоксилином-эозином, x100)

**Fig. 2.** Atrophic variant of the course of the vulva SL. Uneven atrophy and chronic inflammation of the skin with the development of fibrous tissue ((hematoxylin-eosin staining, x 100)

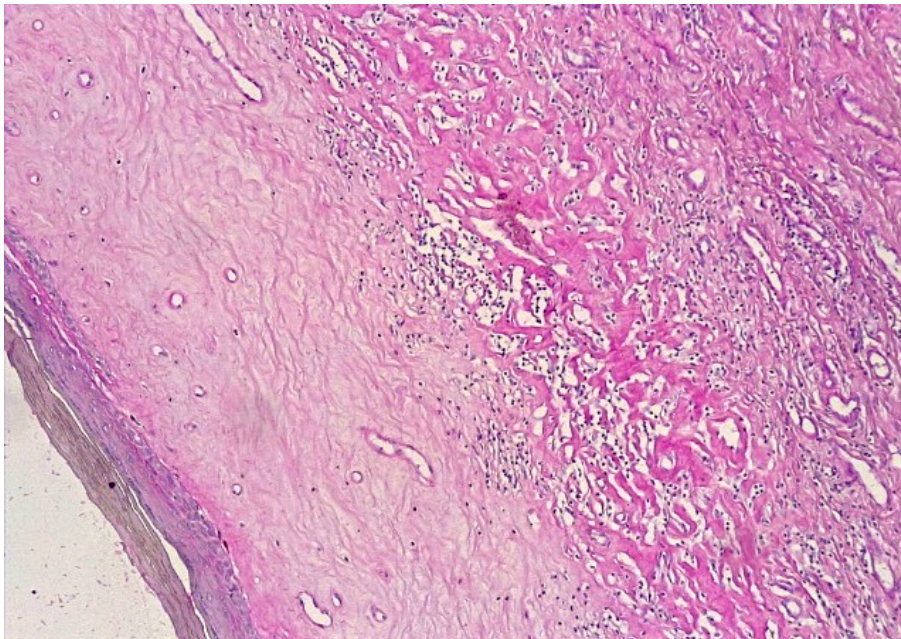


белковыми эозинофильными ШИК+ массами (рис. 3), а в глубоких слоях кожи имелись признаки хронического воспаления разной степени выраженности за счет лимфо-плазмоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации с отложением белковых скоплений гиалина.

Важно отметить, что при атрофическом варианте СЛВ морфологическая картина имела некоторые различия, в зависимости от длительности патологического процесса, что согласуется с данными научной литературы [12].

Так, в случае длительного патологического процесса на вульве отмечалось снижение количества гранул гликогена в цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия как поверхностных, так и глубоких его слоев (рис. 4). Эти изменения локализовались в участках паракератоза и акантотических тяжах, что вероятнее всего, было обусловлено, тяжелыми дистрофическими процессами в клетках эпителия.

При специальном окрашивании методом пикро-Маллори обращало на себя внимание наличие сети толстых коллагеновых волокон в дерме с ее неравномерным ангиоматозом. Причем количество сосудов микроциркуляторного русла было резко снижено в поверхностных слоях дермы, в то же время в участках хронического воспаления глубоких слоев дермы отмечался выраженный ангиоматоз за счет формирования новообразованных тонкостенных сосудов капиллярного типа. В случае длительного течения СЛВ в поверхностных слоях дермы отмечалась фиброзная ткань с участками гиалиноза, умеренно выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация стромы, а также большое количество толстых коллагеновых волокон, окружающих сосуды различного калибра — мелкие артерии и артериолы (рис. 5). Последние были муфтообразно сдавлены, а просветы их были щелевидные.

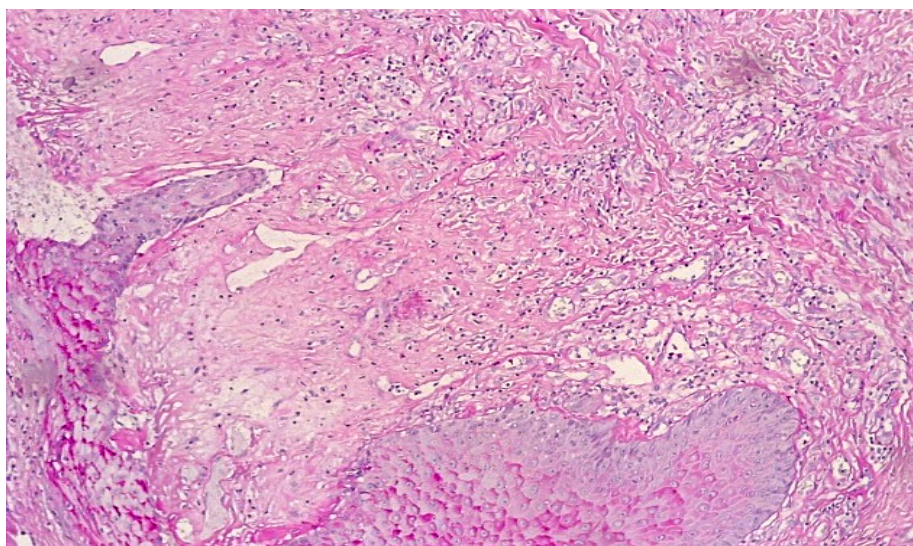


**Рис. 3.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы.

Резкая атрофия эпидермиса с развитием выраженного фиброза поверхностных и глубоких слоев дермы. Умеренно-выраженная лимфо-плазмоцитарная и гистиоцитарная инфильтрация стромы, выраженный ангиоматоз дермы, инфильтрация белковыми эозинофильными массами (ШИК-реакция по Хочкиссу, x100)

**Fig. 3.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

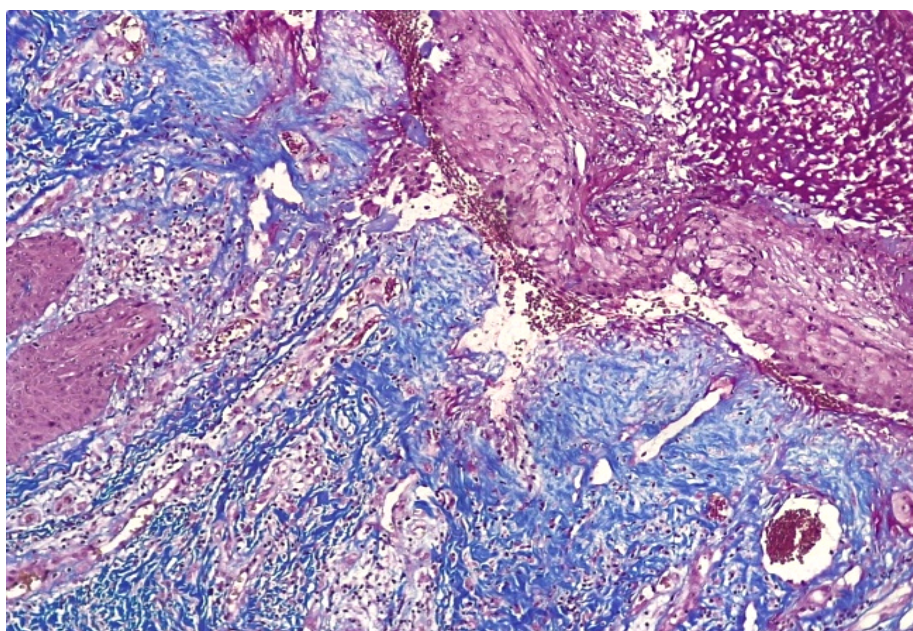
Sharp atrophy of the epidermis with the development of pronounced fibrosis of the superficial and deep layers of the dermis. Moderate lymphoplasmocytic and histiocytic infiltration of the stroma, pronounced angiomatosis of the dermis, infiltration by protein eosinophilic masses (CHIC-Hotchkiss reaction, x 100)



**Рис. 4.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы в участках паракератоза отмечается снижение количества гликогена в клетках многослойного плоского эпителия, умеренно-выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы с ангиоматозом (ШИК-реакция по Хочкиссу, x100).

**Fig. 4.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

In the areas of parakeratosis, there is a decrease in the amount of glycogen in the cells of the multilayer squamous epithelium, moderate lympho-histiocytic infiltration of the dermis with angiomatosis (CHIC-Hotchkiss reaction, x 100)



**Рис. 5.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы.

Паракератоз, гиперкератоз многослойного плоского эпителия. Выраженный фиброз поверхностных и глубоких слоев дермы со сдавлением просветов кровеносных сосудов, умеренно-выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией стромы (окраска по пикро-Маллори, x100)

**Fig. 5.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

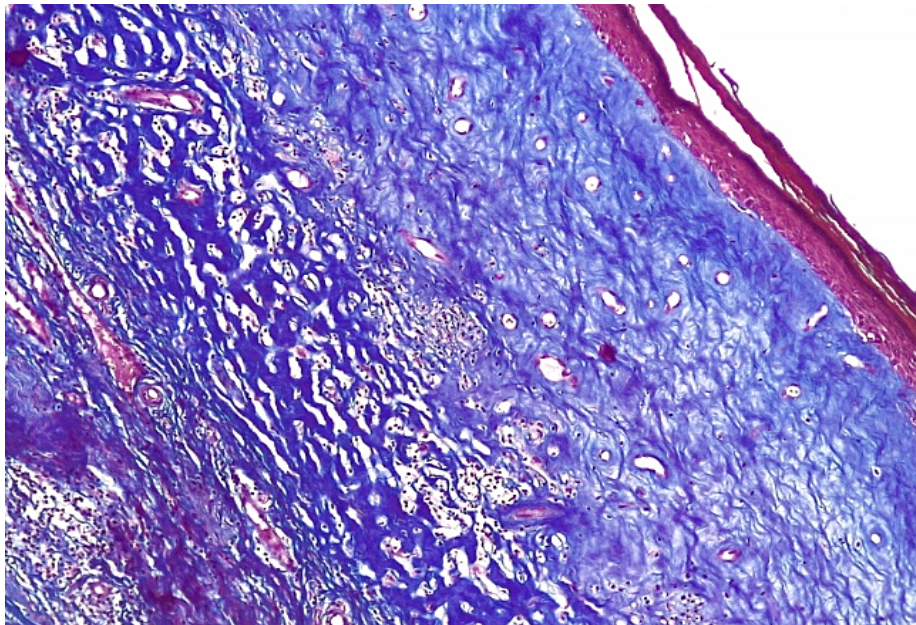
Parakeratosis, hyperkeratosis of the multilayer squamous epithelium. Pronounced fibrosis of the superficial and deep layers of the dermis with compression of the lumen of blood vessels, moderate lympho-histiocytic infiltration of the stroma (picro-Mallory coloration, x 100)

Отдельные мелкие сосуды и в поверхностных слоях дермы были окружены и сдавлены плотной соединительной тканью, содержащей толстые коллагеновые волокна (рис. 6), причем количество эластических волокон в дерме было резко снижено вплоть до развития гипозластога, что указывало на значительную морфологическую перестройку ткани с преобладанием процессов атрофии эпидермиса и дермы с признаками хронического воспаления глубоких слоев дермы (рис. 7).

Таким образом, наиболее характерными морфологическими особенностями атрофического варианта течения СЛВ являются резкая атрофия клеток многослойного плоского эпителия резервного слоя эпидермиса, резкое снижение количества сосудов микроциркуляторного русла в поверхностных слоях дермы с участками хронического воспаления глубоких слоев дермы, а также выраженный ангиоматоз за счет формирования новоо-

бразованных тонкостенных сосудов капиллярного типа; резкое снижение количества эластических волокон в дерме вплоть до развития гипозластога (преобладание процессов атрофии эпидермиса и дермы с признаками хронического воспаления глубоких слоев дермы).

Морфологическое исследование кожи вульвы при склерозирующем варианте течения СЛВ также выявило наличие неравномерной, в большинстве случаев резко выраженной атрофии всех ее слоев, в том числе эпидермиса. Количество клеточных слоев эпидермиса было в среднем снижено от 2–3 до 3–4, а на его поверхности имелись немногочисленные эозинофильные роговые массы. В некоторых случаях в атрофичном многослойном плоском эпителии с признаками ороговения выявлялись участки паракератоза и акантотические тяжи, а базальные клетки формировали отдельные клеточные скопления в очагах акантоза (до 6–7 в 1 мкм) (рис. 8).

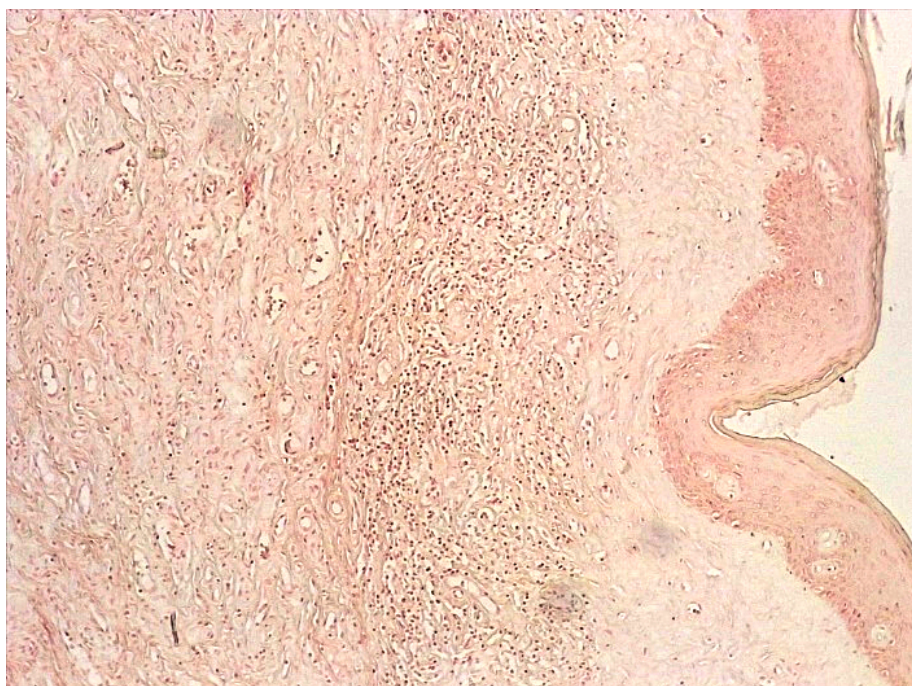


**Рис. 6.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы.

Резкая атрофия эпидермиса. Развитие плотной фиброзной ткани в поверхностных и глубоких слоях дермы с умеренно-выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и ангиоматозом дермы (окраска по пикро-Маллори, x100)

**Fig. 6.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

Sharp atrophy of the epidermis. Development of dense fibrous tissue in the superficial and deep layers of the dermis with moderate lymphohistiocytic infiltration and angiomatosis of the dermis (picro-Mallory coloration, x 100)



**Рис. 7.** Атрофический вариант течения СЛ вульвы Гипоэластоз.

На фоне умеренно-выраженного хронического воспаления дермы отмечается резкий дефицит эластических волокон (окраска орсеином, x100)

**Fig. 7.** Atrophic variant of the course of the vulva SL.

Hypoelastosis. Against the background of moderate chronic inflammation of the dermis, there is a sharp shortage of elastic fibers (orsein staining, x 100)

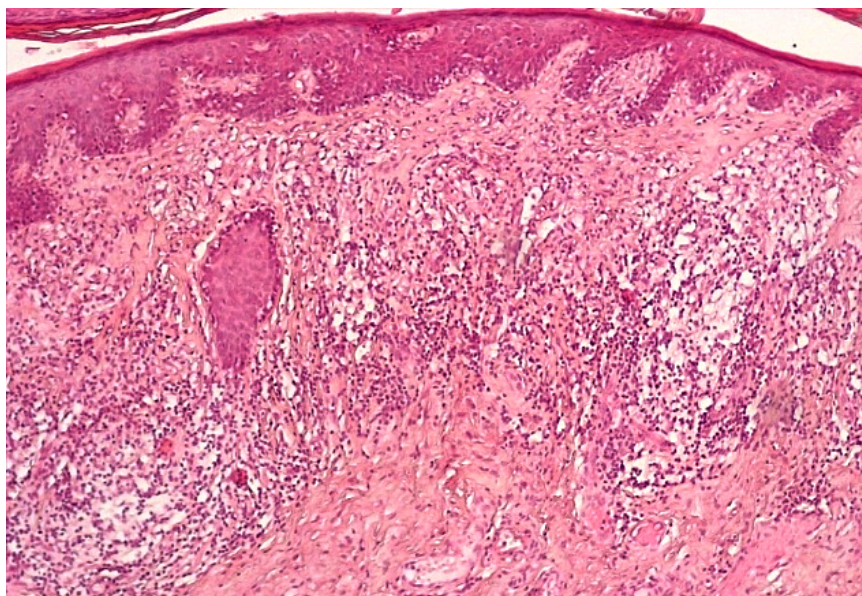
С одной стороны, данные изменения можно расценивать как результат дистрофических процессов клеток эпидермиса, с другой — как признак базальноклеточной гиперактивности в участках акантоза, что является резервной зоной роста эпидермиса. Поверхностные и глубокие слои дермы содержали плотную волокнистую соединительную ткань с большим количеством грубых коллагеновых волокон, переплетающихся в разных направлениях (рис. 9).

Что касается состояния микроциркуляторного русла при склерозирующем варианте течения СЛВ, то количество кровеносных сосудов было резко редуцировано как в поверхностных, так и в глубоких отделах дермы. В стенках кровеносных сосудов отмечалось развитие склероза и гиалиноза, что указывало на длительное нарушение сосудистой проницаемости в этой зоне (рис. 10 и 11).

Кроме того, наряду с развитием фиброзной соединительной ткани, в глубоких отделах дер-

мы отмечалась разной степени выраженности (от умеренно выраженной до резко выраженной) лимфо-гистиоцитарная клеточная инфильтрация, что указывало на наличие очагового хронического воспаления (рис. 10). Хроническое воспаление было представлено клеточными популяциями лимфоцитов и макрофагов с окружающим развитием плотной соединительной ткани.

Как и при атрофическом варианте течения СЛВ, морфологические характеристики тканей вульвы при склерозирующем варианте течения зависели от длительности (или стадии развития) патологического процесса. Так, при длительном течении заболевания и клинически более выраженном склерозе вульвы в поверхностных и глубоких слоях дермы отмечалось новообразование тонкостенных сосудов микроциркуляторного типа, окруженных белковыми ШИК+ массами и воспалительным клеточным инфильтратом из лимфоцитов и гистиоцитов.

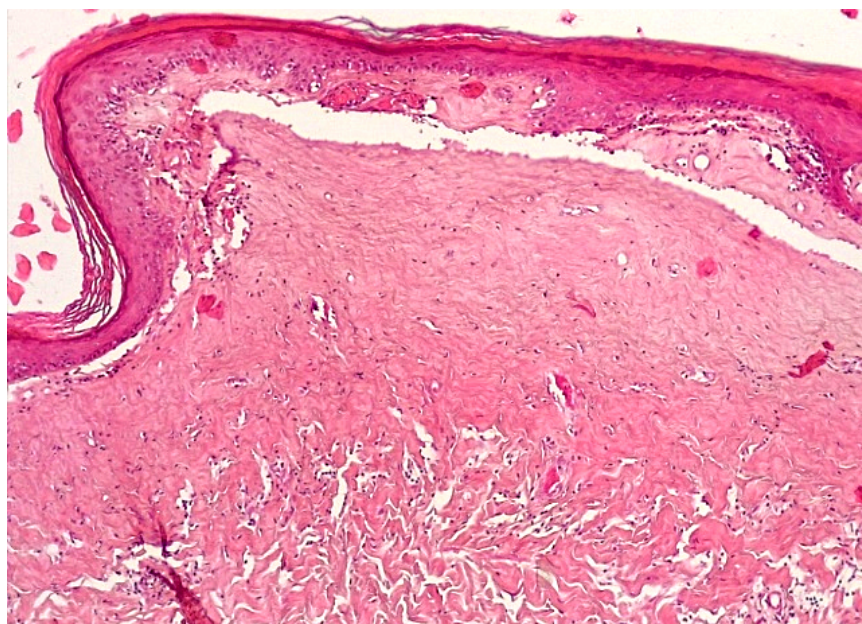


**Рис. 8.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

На фоне неравномерной атрофии и акантоза многослойного плоского эпителия в поверхностных и глубоких слоях дермы резко выраженная лимфо-гистиоцитарная клеточная инфильтрация, развитие плотной соединительной ткани в дерме (окраска гематоксилин-эозином, x100)

**Fig. 8.** The sclerosing variant of the vulva SL.

Against the background of uneven atrophy and acanthosis of the multilayer squamous epithelium in the superficial and deep layers of the dermis, pronounced lymph-histiocytic cell infiltration, the development of dense connective tissue in the dermis((hematoxylin-eosin staining, x 100)

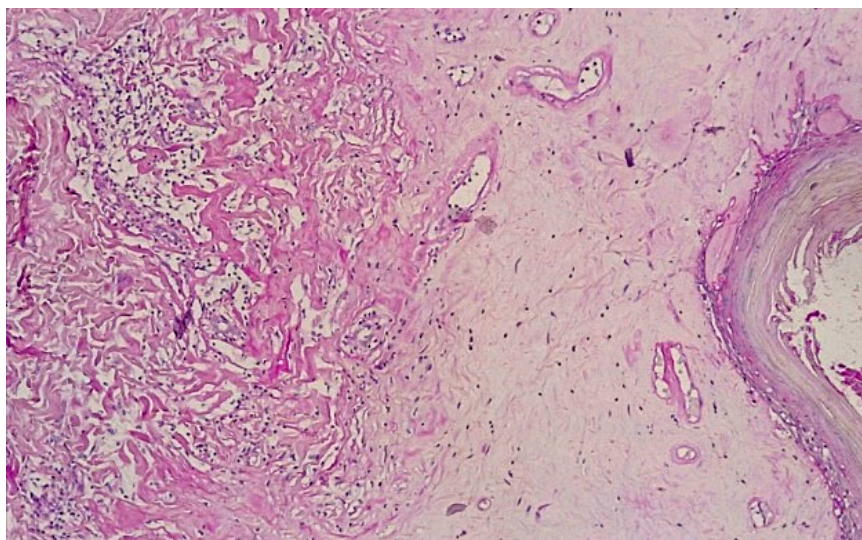


**Рис. 9.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

Резкая атрофия клеток эпидермиса, неравномерный гиперкератоз, развитие плотной соединительной ткани в дерме (окраска гематоксилин-эозином.x100).

**Fig. 9.** The sclerosing variant of the vulva SL.

Sharp atrophy of epidermal cells, uneven hyperkeratosis, development of dense connective tissue in the dermis (hematoxylin-eosin staining.x 100)

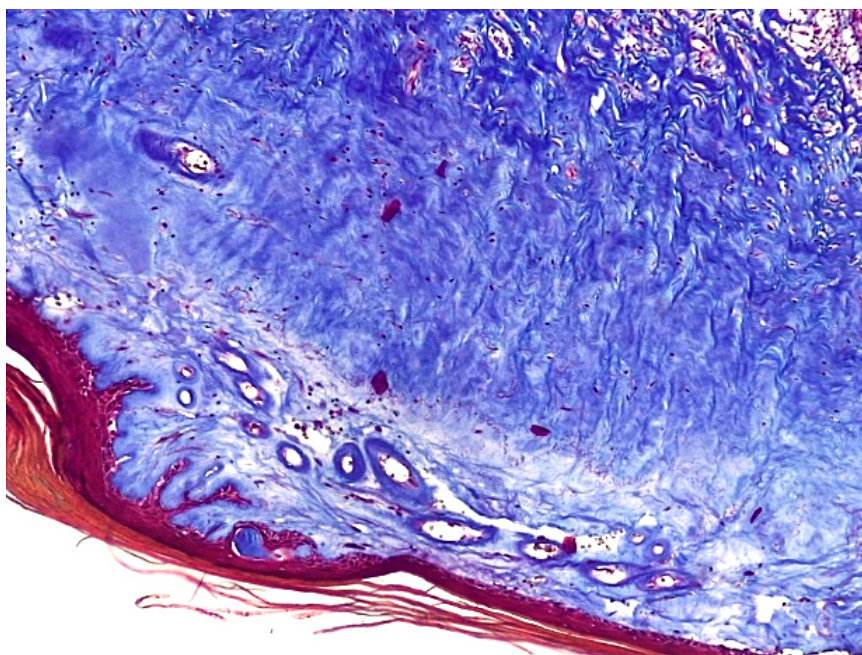


**Рис.10.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

Под атрофичным многослойным плоским эпителием находится фиброзная ткань с единичными редуцированными тонкостенными сосудами в поверхностных слоях дермы с отложением масс гиалина, умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией глубоких слоев дермы (ШИК-реакция по Хочкиссу, x100)

**Fig.10.** The sclerosing variant of the vulva SL.

Under the atrophic multilayered squamous epithelium there is fibrous tissue with single reduced thin-walled vessels in the surface layers of the dermis with deposition of hyaline masses, moderate lymph-histiocytic infiltration of the deep layers of the dermis (CHIC-Hotchkiss reaction, x 100)



**Рис.11.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

Резкая атрофия клеток эпидермиса с участками гиперкератоза с выраженным фиброзом поверхностных и глубоких слоев дермы со склерозом и гиалинозом немногочисленных сосудов микроциркуляторного русла (окраско по пикро-Маллори, x200)

**Fig.11.** The sclerosing variant of the vulva SL.

Sharp atrophy of epidermal cells with areas of hyperkeratosis with pronounced fibrosis of the superficial and deep layers of the dermis with sclerosis and hyalinosis of a few vessels of the microcirculatory bed (picro-Mallory coloring, x 200)

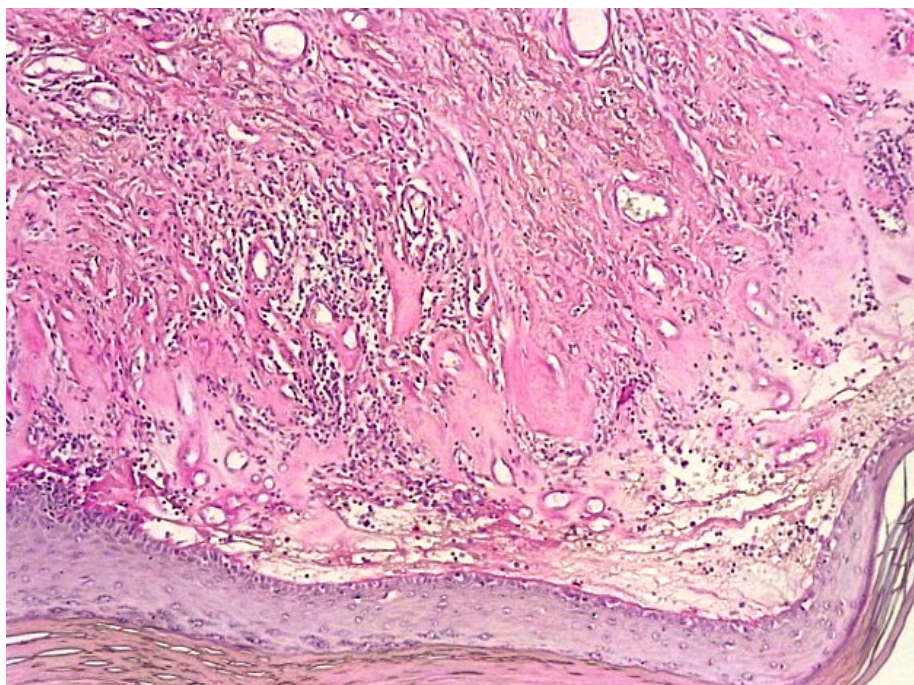
При этом кровеносные сосуды были «задавлены» толстыми коллагеновыми волокнами, а просветы их нередко были деформированы (рис. 12 и 13).

Стенки сосудов содержали ШИК+ вещества, указывающие на наличие плазматического пропитывания, что свидетельствовало о нарушении сосудистой проницаемости в зоне хронического воспаления и фиброза.

Таким образом, наиболее характерными морфологическими особенностями склерозирующего варианта течения СЛВ являются атрофия разной степени выраженности за счет клеток эпидермиса с повышенным его ороговением, снижение функционального резерва эпидермиса (но менее выраженное, чем при атрофическом варианте), а также фиброз и отложение масс гиалина в поверхностных слоях дермы с резко выраженным сдавлением мелких кровеносных сосудов за счет

фиброзной соединительной ткани с гиалинозом стромы.

При проведении морфологического исследования тканей вульвы пациенток со склероатрофическим вариантом течения СЛВ также отмечалась резкая атрофия кожи за счет клеток эпидермиса и дермы, уменьшение клеточных слоев эпидермиса от 2–3 до 4–5 с участками повышенного ороговения (гиперкератоз). Количество базального слоя было снижено в разных случаях от 2–3 до 5–6 клеток в 1 мкм, что указывало на снижение функционального резерва эпидермиса. В случае длительного течения заболевания клетки базального слоя имели признаки дистрофии. В поверхностных слоях дермы отмечался фиброз с отложением масс гиалина, а также редукция кровеносных сосудов мелкого калибра, окруженных клеточным воспалительным инфильтратом из лимфоцитов и макрофагов (рис. 14–17).

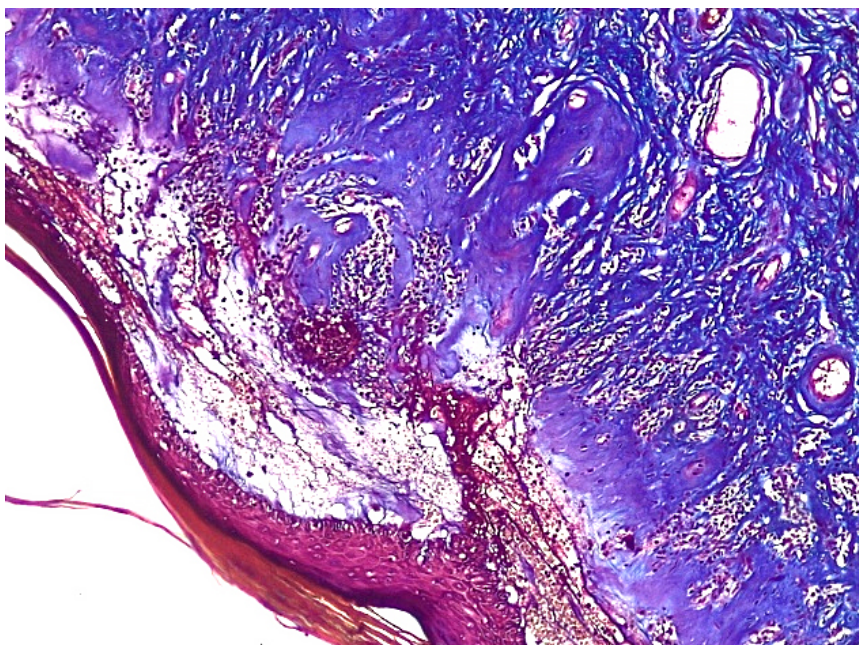


**Рис.12.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками ороговения и гиперкератоза отмечается умеренно выраженное хроническое воспаление поверхностных и глубоких слоев дермы с ангиоматозом, плазматическим пропитыванием стенок сосудов микроциркуляторного русла (ШИК-реакция по Хочкисс, x100)

**Fig.12** The sclerosing variant of the vulva SL.

Under the atrophic multilayered squamous epithelium with signs of keratinization and hyperkeratosis, there is a moderately pronounced chronic inflammation of the superficial and deep layers of the dermis with angiomas, plasma impregnation of the walls of the vessels of the microcirculatory bed (CHIC-Hotchkiss reaction, x 100)

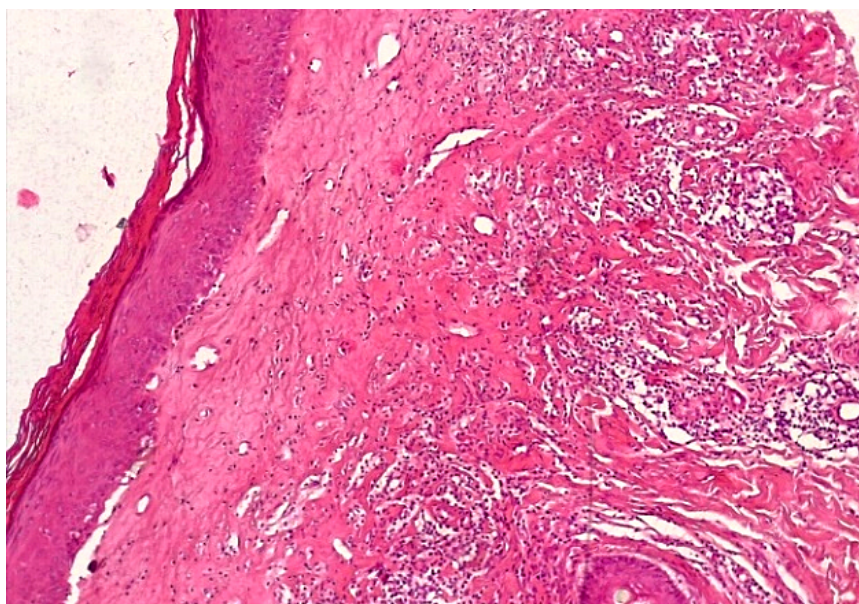


**Рис.13.** Склерозирующий вариант СЛ вульвы.

Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками ороговения отмечается выраженный фиброз дермы с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и неравномерным ангиоматозом (окраска по Пикро-Маллори, x100)

**Fig.13.** The sclerosing variant of the vulva SL.

Under the atrophic multilayered squamous epithelium with signs of keratinization, there is pronounced fibrosis of the dermis with moderate lymph-histiocytic infiltration and uneven angiomas (Picro-Mallory coloring, x 100)



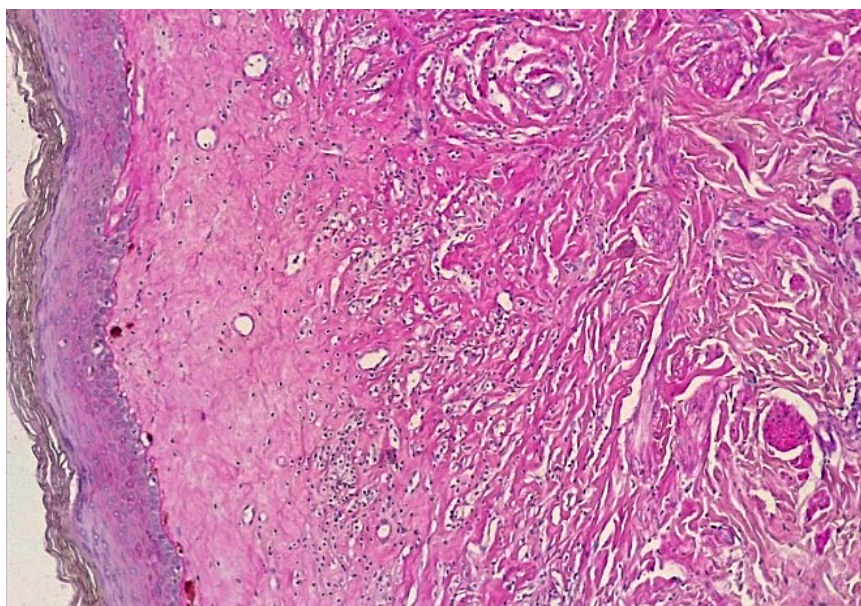
**Рис.14.** Склероатрофический вариант СЛ.

Резкая атрофия клеток эпидермиса с участками повышенного ороговения с развитием фиброзной соединительной ткани с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией дермы (окраска гематоксилином-эозином, x100).

**Fig.14.** Scleroatrophic variant of SL.

Sharp atrophy of epidermal cells with areas of increased keratinization with the development of fibrous connective tissue with lympho-histiocytic infiltration of the dermis (hematoxylin-eosin staining, x 100)



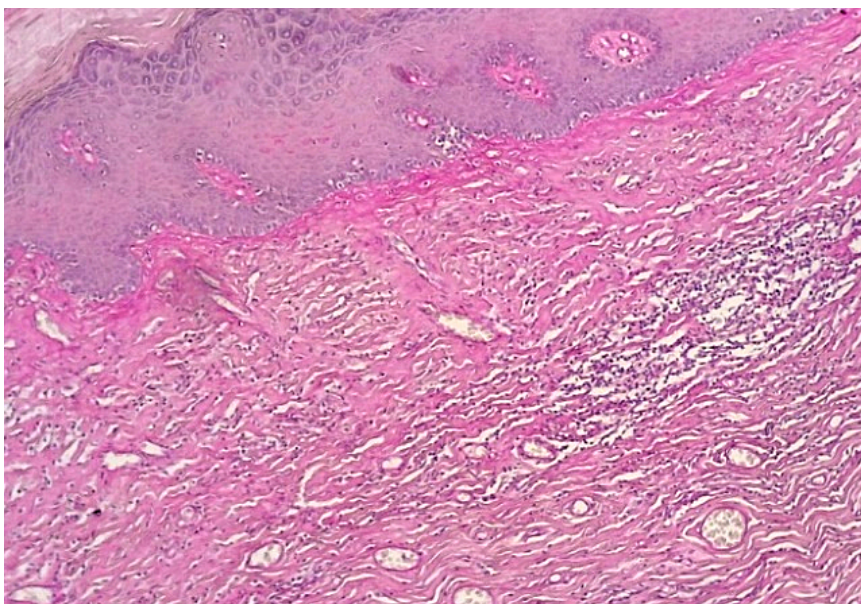


**Рис.15.** Склероатрофический вариант СЛ.

Резкая атрофия и дистрофия клеток эпидермиса, выраженный фиброз и гиалиноз поверхностных слоев дермы с редукцией сосудов микроциркуляторного русла, развитием фиброзной ткани в глубоких слоях дермы (ШИК-реакция по Хочкиссу, x100)

**Fig.15.** Scleroatrophic variant of SL.

Sharp atrophy and dystrophy of epidermal cells, pronounced fibrosis and hyalinosis of the superficial layers of the dermis with reduction of microcirculatory vessels, development of fibrous tissue in the deep layers of the dermis (CHIC-Hotchkiss reaction, x 100)

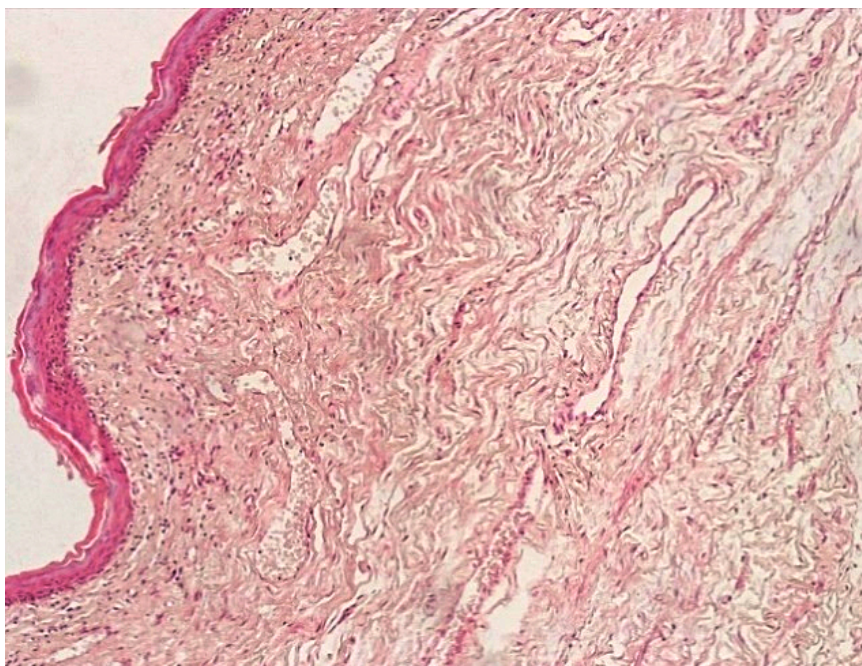


**Рис.16.** Склероатрофический вариант течения СЛ.

Неравномерная атрофия и гиперкератоз многослойного плоского эпителия, умеренновыраженное хроническое воспаление дермы с развитием фиброзной ткани (окраска гематоксилином-эозином, x100)

**Fig.16.** Scleroatrophic variant of the course of SL.

Uneven atrophy and hyperkeratosis of the multilayer squamous epithelium, moderate chronic inflammation of the dermis with the development of fibrous tissue ((hematoxylin-eosin staining, x 100)



**Рис. 17.** Склероатрофический вариант течения СЛ.

Резкая атрофия клеток эпидермиса, слабовыраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация поверхностных слоев дермы, фиброзная ткань в дерме (окраска гематоксилином-эозином, x100)

**Fig.17.** Scleroatrophic variant of the course of SL.

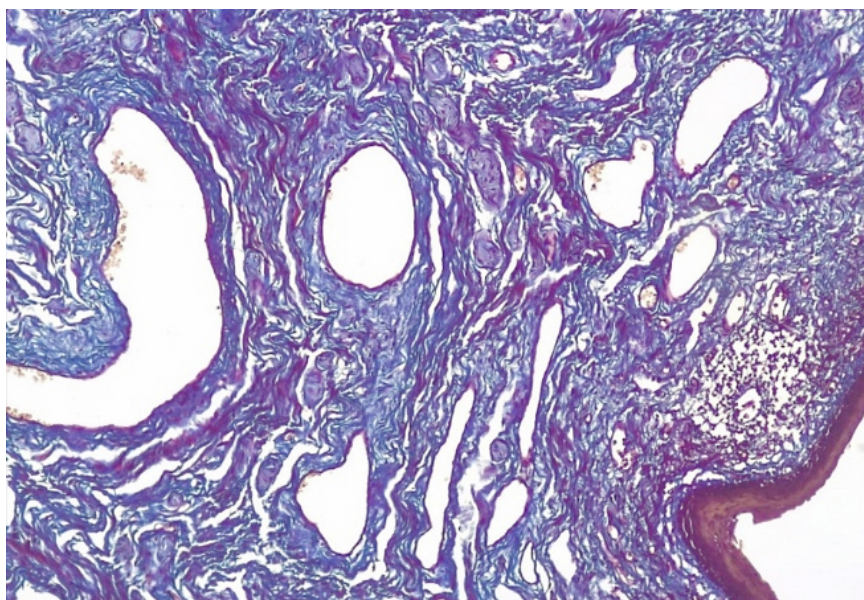
Sharp atrophy of epidermal cells, weakly expressed lymphohistiocytic infiltration of the surface layers of the dermis, fibrous tissue in the dermis (hematoxylin-eosin staining, x 100)

При наличии у пациенток клинически участков экскориаций, при морфологическом исследовании в поверхностных слоях дермы кровеносные сосуды были неравномерно эктазированы, а в их стенках отмечалось развитие рыхлой и плотной соединительной ткани (рис. 18). В глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной соединительной (фиброзной) ткани, содержащей немногочисленные кровеносные сосуды с признаками склероза стенок и перекалибровкой их просветов (рис. 19). В некоторых случаях в поверхностных и глубоких слоях дермы в большом количестве присутствовали мелкие кровеносные сосуды, что указывало на компенсаторный ангиоматоз — неоангиогенез.

В случае длительного течения склероатрофического варианта течения СЛВ отмечалось резко выраженное сдавление мелких кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы за счет фиброзной соединительной ткани с гиалинозом стромы (рис. 20).

Таким образом, для склероатрофического варианта течения СЛВ также были характерны как резкая атрофия дермы и эпидермиса, так и выраженный гиперкератоз клеток эпидермиса. При этом в случаях длительного течения заболевания клетки базального слоя имели признаки дистрофии. В глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной соединительной (фиброзной) ткани, содержащей немногочисленные кровеносные сосуды с признаками склероза стенок и перекалибровкой их просветов.

В то же время у всех пациенток с различными вариантами течения СЛ были выявлены общие морфологические признаки: уменьшение количества клеточных слоев эпидермиса и кровеносных сосудов, снижение функционального резерва эпидермиса; наличие плотной волокнистой соединительной ткани в поверхностных и глубоких слоях дермы с большим количеством грубых коллагеновых волокон, переплетающихся в разных направлениях;

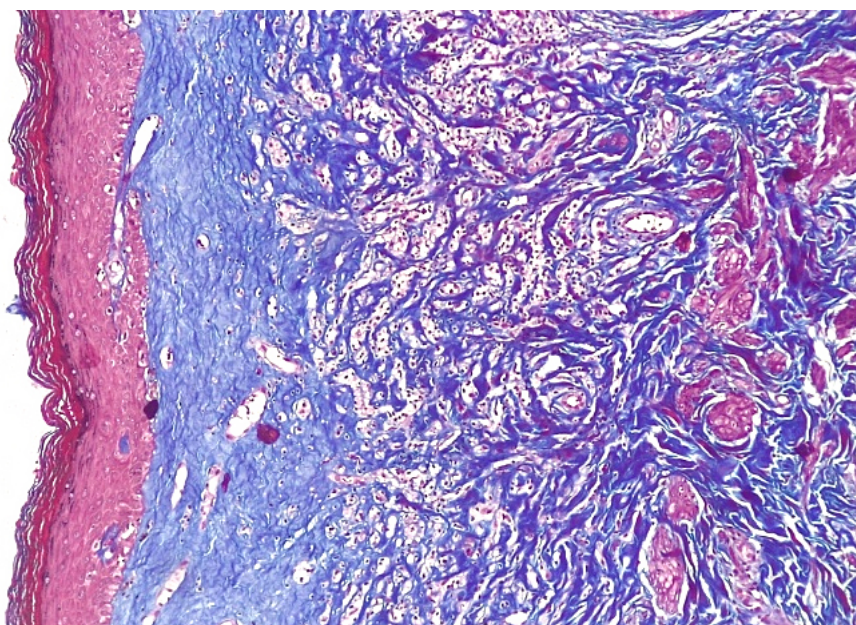


**Рис.18.** Склероатрофический вариант течения СЛ.

Резкая эктазия просветов кровеносных сосудов дермы с развитием фиброзной ткани в дерме с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией стромы (окраска по Пикро-Маллори, x100)

**Fig.18.** Scleroatrophic variant of the course of SL.

Sharp ectasia of the lumen of the blood vessels of the dermis with the development of fibrous tissue in the dermis with lymphohistiocytic infiltration of the stroma (Picro-Mallory coloration, x 100)

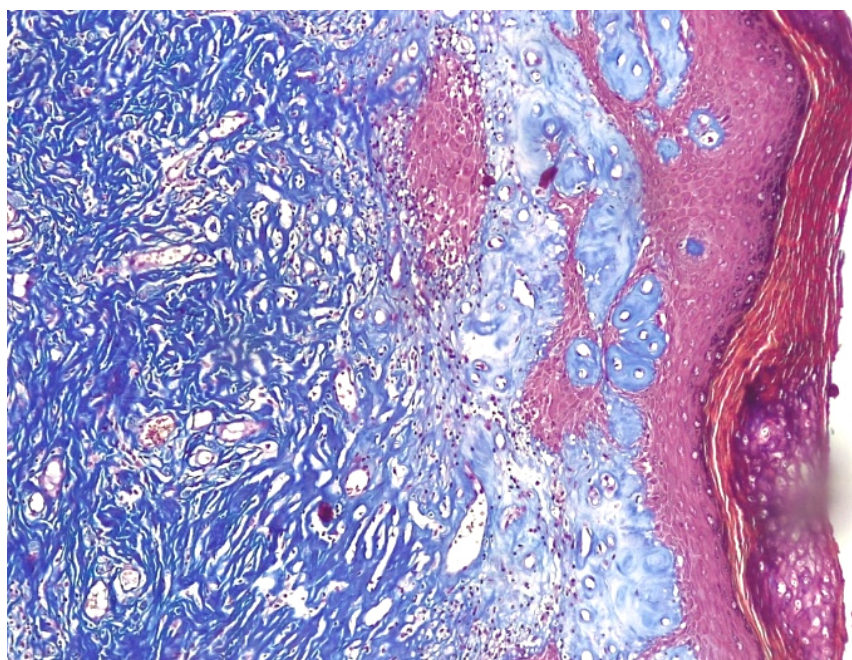


**Рис.19.** Склероатрофический вариант течения СЛ.

Резкая атрофия клеток эпидермиса, фиброз и гиалиноз поверхностных слоев дермы, склероз и перекалибровка сосудов мелкого калибра глубоких слоев дермы (окраска по Пикро-Маллори, x100)

**Fig.19.** Scleroatrophic variant of the course of SL.

Sharp atrophy of epidermal cells, fibrosis and hyalinosis of the superficial layers of the dermis, sclerosis and recalibration of small-caliber vessels of the deep layers of the dermis (Picro-Mallory staining, x 100)



**Рис. 20.** Склероатрофический вариант течения СЛ.

Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками гиперкератоза отмечается фиброзная отечная ткань со сдавлением кровеносных сосудов и умеренновыраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией дермы (окраска по Пикро-Маллори, x100)

**Fig. 20.** Scleroatrophic variant of the course of SL.

Under the atrophic multilayer squamous epithelium with signs of hyperkeratosis, fibrous edematous tissue with compression of blood vessels and moderate lymph-histiocytic infiltration of the dermis (Picro-Mallory coloration, x 100)

развитие склероза и гиалиноза в стенках кровеносных сосудов; наличие ШИК+ веществ в стенках сосудов, указывающих на наличие плазматического пропитывания, свидетельствующего о нарушении сосудистой проницаемости в зоне хронического воспаления и фиброза. Важно отметить, что признаки хронического воспаления глубоких слоев дермы были характерны для всех вариантов течения СЛВ.

Нельзя не отметить, что морфологическое исследование биоптатов вульвы в данном исследовании проводилось с помощью классических методик с использованием стандартных методов окрашивания. С учетом полученных результатов исследования можно сделать вывод, что морфологическое исследование тканей вульвы информативно лишь для подтверждения диагноза «Склеротический лишай вульвы», определения стадии заболевания, а также для исключения злокачественного процесса. Данный вывод согласуется с результатами

многих научных работ других авторов [10–12, 16, 17]. В то же время для четкой дифференцировки вариантов клинического течения СЛВ обычного морфологического исследования недостаточно, что требует проведения дальнейших исследований с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов.

## Выводы

Не смотря на некоторые выявленные отличия в морфологических показателях различных вариантов течения СЛВ данные признаки являются недостаточно специфичными, во многом перекликаются друг с другом, а выраженность и распространенность их значительно колеблется даже в пределах одной клинической группы, в первую очередь в зависимости от длительности заболевания. Последнее исключает возможность точной морфологической

верификации вариантов течения СЛ вульвы, что, в свою очередь, подтверждает целесообразность использования клинической классификации вариантов течения СЛВ на основе объективных и субъективных клинических признаков, без обязательного проведения морфологического исследования.

## Библиографический список / References

1. Lichen sclerosus. Genetic and Rare Diseases. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). 2019. 1435 p.
2. Lichen Sclerosus. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2019. <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/lichen-sclerosus/> Access date: 12.11.2022.
3. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, Kreuter A, Rall KK, Aberer W, Riechardt S, Casabona F, Powell J, Brackenbury F, Erdmann R, Lazzeri M, Barbagli G, Wojnarowska F. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;(10): e1–43. doi: 10.1111/jdv.13136.
4. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429–1439. doi: 10.7150/ijbs.34613.
5. Hallopeau H. Lichen plan scléreux. *Ann. Dermatol.Syph*. 1889;20:447–449.
6. Simpson RC, Cooper SM, Kirtschig G, Larsen S, Lawton S, McPhee M, Murphy R, Nunns D, Rees S, Tarpey M, Thomas KS; Lichen Sclerosus Priority Setting Partnership Steering Group. Future research priorities for lichen sclerosus — results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1236–1237. doi: 10.1111/bjd.17447.
7. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11–20. doi: 10.2147/IJWH.S191200.
8. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(4):339–44. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182494e8c.
9. Papini M, Russo A, Simonetti O, Borghi A, Corazza M, Piaserico S, Feliciani C, Calzavara-Pinton P; Mucous Membrane Disorders Research Group of SIDeMaST. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST). *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156(5):519–533. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06764-X.
10. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4.
11. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology*. 2005;47(4):340–7. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02209.x.
12. Attili VR, Attili SK. Clinical and histopathological spectrum of genital lichen sclerosus in 133 cases: Focus on the diagnosis of pre-sclerotic disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(6):774–780. doi: 10.25259/IJDVL\_640\_20
13. Pope E, Laxer RM. Diagnosis and management of morphea and lichen sclerosus and atrophicus in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):309–19. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.006
14. Yadav D, Agarwal S, Thakur S, Ramam M. Lymphocyte-Peppered Sclerotic Collagen: An Additional Histological Clue in Lichen Sclerosus, Morphea, and Systemic Sclerosis. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(12):935–938. doi: 10.1097/DAD.0000000000002071.
15. Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA. Role of cytokines in pathogenesis, diagnosis and efficiency evaluation of immunotherapy in various variants of sclerotic lichen in women. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(1):63–72. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2085. (In Russian). [Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А. Роль цитокинов в патогенезе, диагностике и оценке эффективности иммунотерапии различных вариантов течения склеротического лишена у женщин // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 1. С. 63–72. doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2085].
16. Sokolova AV, Apolikhina IA, Zaitsev NV, Chernukha LV. Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosus. *Gynecology*. 2020;22(4):22–27. doi: 10.26442/20795696.2020.4.200278. (In Russian). [Соколова А.В., Аполихина И.А., Зайцев Н.В., Чернуха Л.В. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы // Гинекология. 2020. Т. 22. № 4. С. 22–27. doi: 10.26442/20795696.2020.4.200278].
17. Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumpo O, Privitera SS, Ghiringhello B, Benedetto C. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(2):180–183 doi: 10.1097/LGT.000000000000186

Ответственный за переписку: Колесникова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета, Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. E-mail: jokagyno@rambler.ru

Колесникова Е.В. ORCID 0000–0002–6537–2572

Жаров А.В. ORCID 0000–0002–5460–5959

Тодоров С.С. ORCID 0000–0001–8476–5606

Пенжоян Г.А. ORCID 0000–0002–8600–0532

Мингалева Н.В. ORCID 0000–0001–5440–3145

*Corresponding author:* Kolesnikova Ekaterina Viktorovna — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Kuban State Medical University, 350012, st. Mitrofan Sedin 4, Krasnodar, Russian Federation.

E-mail: jokagyno@rambler.ru

Kolesnikova E.V. ORCID 0000–0002–6537–2572

Zharov A.V. ORCID 0000–0002–5460–5959








Todorov S.S. ORCID 0000–0001–8476–5606

Penjoyan G.A. ORCID 0000–0002–8600–0532

Mingaleva N.V. ORCID 0000–0001–5440–3145

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-39-45  
EDN: SFNUINREVIEW  
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## Pelvic floor muscle training as a method of prevention and treatment of pelvic floor dysfunction and genital prolapse

Irina A. Samsonova ✉, Rustam F. Gaifulin , Liliya R. Toktar ,  
Mekan R. Orazov , Zarina N. Kamarova ,  
Kseniya I. Li , Veronika E. Pak 

Russian People's Friendship University, Moscow, Russian Federation  
✉ [iris.samsonova@gmail.com](mailto:iris.samsonova@gmail.com)

**Abstract. Relevance.** Pelvic floor dysfunction and pelvic organ prolapse are a significant problem today — even the initial manifestations of pelvic floor dysfunction can lead to reduced quality of sexual life, decreased activity, and then to social isolation and decreased self-esteem of women. Due to the growth of general life expectancy, the incidence rate is also increasing. One of the most popular conservative treatments for pelvic floor dysfunction is pelvic floor muscle training. *The aim* of this literature review is to consolidate the scattered information about the effectiveness of pelvic floor muscle training as a prevention and treatment of pelvic floor dysfunction. *Materials and Methods.* In writing the review, publications from the PubMed and Google Scholar databases from January 2019 were analyzed and systematized. *Results and Discussion.* Pelvic floor muscle training is one of the most prospective methods of non-invasive treatment for pelvic organ prolapse. It can take many forms and is represented by a range of different techniques: from the simple short-term muscle contraction and Kegel exercises to more complex and high-tech methods using electromyostimulation and biofeedback. However, timing of introduction and method for pelvic floor muscle training must be carefully considered in order to gain the maximum result. *Conclusion.* Based on the study, it can be concluded that the introduction of pelvic floor muscle training as part of prenatal care and in the antenatal period is the most appropriate way to prevent pelvic floor failure and genital prolapse. Further research is required to confirm the hypothesis.

**Key words:** pelvic floor muscle training, biofeedback, postpartum urinary incontinence, PFMT, pelvic organ prolapse

**Funding.** The authors received no financial support.

**Author contributions.** Samsonova I.A. — collection of literature data, analysis and generalization of data, writing of the text and design of the manuscript; Toktar L.R. — study design development, processing, editing of the manuscript; Orazov M.R. — study design development, processing of the manuscript; Kamarova Z.N. — collecting literature data, analyzing and summarizing data, writing of the manuscript; Pak V.E. — collecting literature data, analyzing and summarizing data, writing of the manuscript; Li K.I. — collecting literature data, analyzing and summarizing data, writing of the manuscript; Gaifulin R.F. — collecting

© Samsonova I.A., Gaifulin R.F., Toktar L.R., Orazov M.R., Kamarova Z.N., Li K.I., Pak V.E., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

literature data, analyzing and summarizing data, writing of the manuscript. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

**Conflict of interest statement.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication** — not applicable.

Received 08.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Samsonova IA, Gaifulin RF, Toktar LR, Orazov MR, Kamarova ZN, Li KI, Pak VE. Pelvic floor muscle training as a method of prevention and treatment of pelvic floor dysfunction and genital prolapse. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):39–45. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-39-45

## Introduction

Pelvic floor dysfunction (PFD) and pelvic organ prolapse (POP) is a significant problem of world healthcare: with the increase in life expectancy of the world's population, the incidence is also rising [1, 2]. The effect of this disease on women cannot be overestimated, the manifestation PFD can lead to a decrease in the quality of sexual life, physical activity, and then lead to social isolation and a low self-esteem.

Due to the variety of manifestations and the lack of a unified classification system, epidemiological data on POP vary significantly — from 3 % to 50 % of women have pelvic organ prolapse [1]. And due to the stretched over the years pathogenesis of pelvic floor failure and genital prolapse, a woman's initial request for medical care occurs many years after the onset of the disease.

Over the past decades, methods of treating pelvic floor dysfunction have been actively developed [2]. And although surgery is still considered the «golden standard», the high frequency of recurrence after surgical treatment leads to an increasing interest in conservative methods both as part of the prevention of severe forms of pelvic floor dysfunction and the treatment of initial forms of PFD. One of the most promising is pelvic floor muscle training (PFMT). Aim of this review is to compose and analyze the conflicting

data on the effectiveness of PFMT as a prevention and treatment of pelvic floor dysfunction.

## Materials and methods

This review is based on the analysis and systematization of publications, describing the results of randomized trials and literature reviews from the PubMed and Google Scholar databases since January 2019. Search words included «pelvic floor muscle training», «biofeedback», «postpartum urinary incontinence», «pfmt pelvic organ prolapse». 11 clinical trials, 3 meta-analyses and 6 systematic reviews were identified.

## Results and discussion

Pelvic floor muscle training is currently one of the most common and promising methods of conservative correction of PFD: skeletal muscles that are part of the pelvic floor can be «trained» and «retrained» to preserve the function of the pelvic floor [3]. PFMT can take many forms and is represented by a range of different techniques: from the simple short-term muscle contraction and Kegel exercises to more complex and high-tech methods using electromyostimulation and biofeedback (BF). The goal of all these interventions is the same: to increase the strength of contractions, endurance and



the ability to relax the pelvic floor muscles (PFM) and thereby minimize symptoms of PFD [3].

### **PFMT: control and learning process**

A wide range of exercises and devices for «imbuilding» has disadvantages rather than advantages: the availability of this method is associated with higher risk of violation of exercise technique and may aggravate the symptoms and postpone seeking medical help.

Improper technique can lead not only to the lack of the desired effect, but also to complications and adverse effects, including myalgia, pain during muscle contraction, as well as worsen the symptoms of PFD and cause progression of urinary incontinence and genital prolapse [4]. The inability to perform exercises independently can also lead to frustration and low compliance [3].

All studies of therapeutic techniques for PF indicate the need for careful questioning and detailed counseling of women to improve the quality of PFMT [3, 5, 6]. Quality control of the exercises performed can be carried out in various ways: palpatory and visual control by a medical professional is most often used, control via the transperineal ultrasound is also possible [3, 7, 8].

Feasibility and economic efficiency of supervised PFMT is still a controversial issue. According to Fitz F.F. et al. (2020) in the study group, the chance of curing stress urinary incontinence was 5 times higher (OR 5.4; 95 % CI 1.71–17.10;  $p=0.004$ ) than in the control group [9]. However, when subjectively assessing symptoms and overall quality of life, the analysis in accordance with the initially prescribed treatment did not yield any statistically significant results (OR 2.26; 95 % CI 0.84–6.11;  $p=0.166$ ) [9]. PROPEL study data also demonstrate the effectiveness of PFMT under the supervision of a medical professional, but there is also a realistic view on the problem: the lack of trained personnel, financial support and time to implement such a course within the framework of public health make it impossible today to routinely perform PFMT as a preventive measure for all women of reproductive age [10]. A possible alternative can be considered training with step-by-step audio guidance: according to Wang

et al. (2020) in the group with audio-guided PFMT, fewer participants suffered from pelvic floor muscle dysfunction compared to the control group (12.5 % and 34.0 %,  $p=0.012$ ; 4.2 % and 18.0 %,  $p=0.030$ ). In addition, a large amplitude was observed during phase, tonic and prolonged contractions of the pelvic floor muscles in the audio-guided group compared to the control group (41.1 vs. 35.8,  $p=0.001$ ; 32.0 vs. 26.9,  $p\approx 0.001$ ; 28.6 vs. 24.7,  $p=0.003$ ) [11].

### **Biofeedback therapy**

A special place in a range of PFMT techniques is occupied by training the pelvic floor muscles using biofeedback (BF) [5]. The vaginal sensor detects the activity of the pelvic floor muscles during training and visualizes muscle activity, which allows you to more accurately assess the correctness, strength and duration of the contraction. According to some studies, this facilitates PFMT training and increases adherence to therapy [5, 6]. According to the study by Sam et al. (2022) BF significantly helped in relieving urological symptoms of PFD: they noted an improvement in uroflowmetry, EMG during urination and a decrease in the UDI-6 questionnaire score in the PFMT group in combination with BF compared to the control group ( $p=0.026$ ,  $p=0.009$   $p=0.034$ , respectively) [12]. In a prospective study by Liu et al. (2020) the benefit of using BF is noted not only for urological symptoms of PFD, but also for vaginal wall descent — a statistically significant change in the position of the Ba point according to POP-Q ( $p<0.01$ ) was noted [13]. On the other hand, the OPAL RCT (2020) did not reveal a statistically significant advantage of combining PFMT and BF for women with preserved pelvic floor muscle (PFM) contractility [14]. The same results were shown by the study of Hagen et al. (2020) [5]. Thus, the routine use of BF is not effective either therapeutically or economically, but it is to be used if indicated: for example, among women with low contractile activity of PFM, and not injury to pelvic floor muscles and fascia [5, 15]. Comprehensive data on the effect of biofeedback therapy on urinary incontinence symptoms are shown in Table.

Table

## Efficacy of biofeedback therapy

Study (year)	Specifications of biofeedback therapy	Duration	Number of participants	Outcomes
Sam et al. (2022)	EMG control, lithotomic position, specialist-guided	12 weeks	Research group	UDI-6 (median)
			n=34	9
			Control group n=34	12 (p=0.023)
Liu et al. (2020)	EMG control, lithotomic, seated and upright position, partially specialist-guided (part of the exercise regimen performed at home)	12 weeks	Research group n=18 Control group n=16	Pad-test 1 h. (before-after) 16,0–1,1 gm P<0,01 4,7–1,1 P<0,05
OPAL RCT (2020)	EMG control, specialist-guided at entry level.	16 weeks	Research group n=230 Control group n=238	ICIQ-SF at 24 months 8.2 (SD 5.1) 8.5 (SD 4.9) MD -0.09 (95 % CI -0.92–0.75)
Hagen et al. (2020)	EMG control, partially specialist-guided (part of the exercise regimen performed at home)	Not specified	Research group n=221 Control group n=223	ICIQ-SF at 12 months 9.1 (SD 4.9) 8.7 (SD 5.0) MD 0.57 (95 % CI -0.17–1.31)

Notes: UDI-6 – urinary distress inventory, short form; Pad-test – quantitative method of urine loss evaluation; ICIQ-SF – international conference of incontinence questionnaire-short form; gm – gram; SD – standard deviation; MD – mean difference; CI – confidence interval

### PFMT for post-operative recurrence prevention

Recurrence prevention after surgical correction of prolapse also remains an urgent problem. A combination of Kegel exercises and surgical treatment is one of the options, but to date, convincing data on the effectiveness has not been obtained [16]. According to Nyhus et al. (2020) the difference between the group with preoperative PFMT and the control group was statistically insignificant for all estimated outcomes: a feeling of bulging in the perineum, the strength of contraction of PFM, descent of another compartment de novo [17]. According to the study by Duarte et al. (2020) pelvic floor muscle training after surgical treatment also did not improve the outcomes: a 7-week course of PFMT did not affect the quality of life, symptoms of prolapse and colorectal manifestations of POP after surgery [18].

### PFMT and childbirth

A well-known trigger for PFD is vaginal delivery, the traumatism and duration of which, as well as the weight of the child at birth, are additional confounding factors [3, 19–21]. The intact pelvic floor, the ability to

accumulate functional reserve and to develop optimal motor patterns for the pelvic floor muscles make PFMT as a part of prenatal preparation, as well as among pregnant women, the most preferable [3]. According to the Cochrane meta-analysis, PFM training reduced the likelihood of stress urinary incontinence by 62 % in a pregnant woman and within 3 months after delivery (OR 0.38, 95 % CI 0.20–0.72), however, in presence of symptoms of stress urinary incontinence, exercise did not give a statistically significant reduction in the severity of incontinence neither later in pregnancy (HR 0.70, 95 % CI 0.44–1.13), nor after childbirth (3, 6 months, 10 years) (HR 0.94, 95 % CI 0.70) [4]. The positive effect of antenatal PFMT on the symptoms of stress urinary incontinence was noted by Szumilewicz et al. (2020): at the control examination 2 months after delivery, 22 % in the study group and 35 % in the control group complained (P=0.03), and 1 year after delivery — 14 % and 28 %, respectively (p=0.005) [22]. According to Pires et al. (2020) in the study group, the quality of life was statistically significantly improved (p=0.002), as well as the indicators of urine loss (Pad test) (P=0.021) and the Oxford scale (p<0.001) [23].

Data on the benefits of postpartum PFMT vary. On the one hand, a number of researchers (Sigurdardottir et al. (2020), Brennan et al. (2021)) note a decrease in the severity of symptoms of pelvic floor dysfunction due to pelvic floor muscle training [20, 24]. On the other hand, according to Wu et al. (2021), the differences between the indicators of the control group and the study are statistically insignificant: the indicators of sexual dysfunction according to the PISQ-12 questionnaire 6 months after delivery were  $36.3 \pm 5.2$  in the control group and  $34.7 \pm 8$  in the group performing PFMT ( $p=0.900$ ), the severity of dysuria according to the UDI-6 questionnaire was  $1.3 \pm 1.4$  and  $0.9 \pm 1.7$ , respectively ( $p=0.13$ ) [25]. The effect of pelvic floor muscle training after childbirth on the symptoms of prolapse requires further study, but according to Takaoka et al. (2020) PFMT allows to reduce the area of the levator hiatus  $\approx 4.03\%$  more effectively than in the control group ( $95\% \approx 1.00-7.52$ ,  $p=0.009$ ) [8].

## Conclusion

According to the data obtained in this review, the key factors influencing the effectiveness of PFMT as a method of prevention and treatment are the time of the training introduction, supervision and thorough counseling. The formation of the necessary functional reserve of unchanged PF in nulliparous women without symptoms of pelvic floor dysfunction gives the most lasting results and increases women's compliance to training in the future. PFMT with the use of BF did not increase the effectiveness of exercise and, therefore, is not the method of choice for the general population. Performing Kegel exercises as preoperative preparation and postoperative rehabilitation also did not significantly reduce the frequency of recurrence of PFD after surgical treatment.

Thus, the most promising from the point of clinical and economic efficiency are prenatal counseling for all women on PFD and routine introduction of standard Kegel exercises as part of preparation for pregnancy and childbirth, as well as immediately after the postpartum period. The probable reason for the disparity of data on the effectiveness of PFMT is the lack of a differential

approach to training, depending on the presence of traumatic damage to the pelvic floor muscles, including avulsion from tendon centers and pelvis. Further studies of higher quality are required to confirm the hypothesis.

## References/ Библиографический список

- Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5–14. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
- Hong MK, Ding DC. Current treatments for female pelvic floor dysfunctions. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(4):143–148. doi:10.4103/GMIT.GMIT\_7\_19
- Woodley SJ, Hay-Smith EJC. Narrative review of pelvic floor muscle training for childbearing women — why, when, what, and how. *Int Urogynecol J*. 2021;32(7):1977–1988. doi:10.1007/s00192-021-04804-z
- Woodley SJ, Lawrenson P, Boyle R, Cody JD, Mørkved S, Krenohan A, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2021(3). doi:10.1002/14651858.CD007471.pub4
- Hagen S, Elders A, Stratton S, Sergenson L, Bugge C, Dean S, Hay-Smith J, Kilonzo M, Dimitrova M, Abdel-Fattah M, Agur W, Booth J, Glazener C, Guerrero K, McDonald A, Norrie J, Williams LR, McClurg D. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;371:1–11. doi:10.1136/bmj.m3719
- Navarro-Brazález B, Vergara-Pérez F, Prieto-Gómez V, Sánchez-Sánchez B, Yuste-Sánchez MJ, Torres-Lacomba M. What influences women to adhere to pelvic floor exercises after physiotherapy treatment? A qualitative study for individualized pelvic health care. *J Pers Med*. 2021;11(12). doi:10.3390/jpm11121368
- Maher RM PT, PhD; Iberle J PT, DPT. Concurrent Validity of Noninvasive Coccygeal Motion Palpation and Transabdominal Ultrasound Imaging in the Assessment of Pelvic Floor Function in Women. *Journal of Women's Health Physical Therapy* 2020; 44(4):176–181. doi: 10.1097/JWH.0000000000000175
- Takaoka S, Kobayashi Y, Taniguchi T. Effect of pelvic floor muscle training program in reducing postpartum levator hiatus area in Japanese women: A prospective cohort study using three-dimensional ultrasonography. *Japan J Nurs Sci*. 2020;17(4):1–13. doi:10.1111/jjns.12346
- Fitz FF, Gimenez MM, de Azevedo Ferreira L, Matias MMP, Bortolini MAT, Castro RA. Pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence: a randomised control trial comparing home and outpatient training. *Int Urogynecol J*. 2020;31(5):989–998. doi:10.1007/s00192-019-04081-x
- Wang X, Xu X, Luo J, Chen Z, Feng S. Effect of app-based audio guidance pelvic floor muscle training on treatment of stress urinary incontinence in primiparas: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2020;104:103527. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103527.
- Maxwell M, Berry K, Wane S, Hagen S, McClurg D, Duncan E, Abhyankar P, Elders A, Best C, Wilkinson J, Mason H, Fenocchi L, Calveley E, Guerrero K, Tincello D. Pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: the PROPEL realist evaluation. *Heal Serv Deliv Res*. 2020;8(47):1–104. doi:10.3310/hsdr08470
- Sam E, Cinişlioglu AE, Yilmazel FK, Demirdögen SO, Yılmaz AH, Karabulut I. Is biofeedback-assisted pelvic floor muscle training superior to pelvic floor muscle training alone in the treatment of dysfunctional voiding in women? A prospective randomized study.

*Int Braz J Urol.* 2022;48(3):501–511. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0687

13. Liu YJ, Ting SWH, Hsiao SM, Huang CM, Wu WY. *Efficacy of Bio-Assisted Pelvic Floor Muscle Training in Women with Pelvic Floor Dysfunction.* Vol 251. Elsevier Ireland Ltd; 2020. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.050

14. Hagen S, Bugge C, Dean SG, Elders A, Hay-Smith J, Kilonzo M, McClurg D, Abdel-Fattah M, Agur W, Andreis F, Booth J, Dimitrova M, Gillespie N, Glazener C, Grant A, Guerrero KL, Henderson L, Kovandzic M, McDonald M, Norrie J, Sergenson N, Stratton S, Taylor AW, Louise R. Basic versus biofeedback-mediated intensive pelvic floor muscle training for women with urinary incontinence: The opal RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2020;24(70):1–143. doi:10.3310/hta24700

15. NICE Guidance — Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int.* 2019 May;123(5):777–803. doi: 10.1111/bju.14763. PMID: 31008559

16. Bø K, Anglès-Acedo S, Batra A, Brækken IH, Chan YL, Jorge CH, Kruger J, Yadav M, Dumoulin C. *International Urogynecology Consultation Chapter 3 Committee 2; Conservative Treatment of Patient with Pelvic Organ Prolapse: Pelvic Floor Muscle Training.* Vol 33. Springer International Publishing; 2022. doi:10.1007/s00192-022-05324-0

17. Nyhus M, Mathew S, Salvesen, Salvesen K, Stafne S, Volløyhaug I. Effect of preoperative pelvic floor muscle training on pelvic floor muscle contraction and symptomatic and anatomical pelvic organ prolapse after surgery: randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):28–36. doi:10.1002/uog.22007

18. Duarte TB, Bø K, Brito LGO, Bueno SM, Barcelos TMR, Bonacin MAP, Ferreira CHJ. Perioperative pelvic floor muscle training did not improve outcomes in women undergoing pelvic organ prolapse surgery: a randomised trial. *J Physiother.* 2020;66(1):27–32. doi:10.1016/j.jphys.2019.11.013

19. Siahkal SF, Iravani M, Mohaghegh Z, Sharifipour F, Zahedian M. Maternal, obstetrical and neonatal risk factors' impact on female urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2020;31(11):2205–2224. doi:10.1007/s00192-020-04442-x

20. Brennan R, Frawley HC, Martin J, Haines TP. Group-based pelvic floor muscle training for all women during pregnancy is more cost-effective than postnatal training for women with urinary incontinence: cost-effectiveness analysis of a systematic review. *J Physiother.* 2021;67(2):105–114. doi:10.1016/j.jphys.2021.03.001

21. Wesnes SL, Seim E. Birthweight and urinary incontinence after childbirth: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2020;8:100115. doi:10.1016/j.eurox.2020.100115

22. Szumilewicz A, Kuchta A, Kranich M, Dornowski M, Jastrzębski Z. Prenatal high-low impact exercise program supported by pelvic floor muscle education and training decreases the life impact of postnatal urinary incontinence: A quasiexperimental trial. *Med (United States).* 2020;99(6). doi:10.1097/MD.00000000000018874


23. Pires TF, Pires PM, Moreira MH, Gabriel, Ronaldo ECD, João PV, Viana SA, Viana RA. Pelvic Floor Muscle Training in Female Athletes: A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Sports Med.* 2020;41(4):264–270. doi:10.1055/a-1073-7977

24. Sigurdardottir T, Steingrimsdottir T, Geirsson RT, Halldorsson TI, Aspelund T, Bø K. Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence?: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):247.e1–247.e8. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.011

25. Wu X, Zheng X, Yi X, Lai P, Lan Y. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021;38(8):4163–4177. doi:10.1007/s12325-021-01831-6

## Тренировка мышц тазового дна как метод профилактики и лечения несостоятельности тазового дна и генитального пролапса

И.А. Самсонова  , Р.Ф. Гайфулин , Л.Р. Токтар ,  
М.Р. Оразов , З.Н. Камарова , К.И. Ли , В.Е. Пак 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация  
 iris.samsonova@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность.* Несостоятельность тазового дна и пролапс тазовых органов на сегодняшний день являются существенной проблемой — даже начальные проявления несостоятельности тазового дна могут привести к снижению качества сексуальной жизни, снижению активности, а затем к социальной изоляции и снижению самооценки женщины. В связи с ростом общей продолжительности жизни, растет и заболеваемость. Одним из наиболее популярных методов консервативного лечения несостоятельности тазового дна является тренировка мышц тазового дна. Целью данного обзора является консолидация разрозненных сведений об эффективности тренировки мышц тазового дна в качестве профилактики и лечения дисфункции тазового дна. *Материалы и методы.* При написании обзора были проанализированы и систематизированы публикации из баз данных PubMed и Google Scholar с января 2019 года. *Результаты и обсуждение.* Тренировка мышц тазового дна является одним из наиболее перспективных методов неинвазивного лечения пролапса тазовых органов. Она может принимать различные формы и представлена целым рядом различных техник: от простых

кратковременных сокращений мышц и упражнений Кегеля до более сложных и высокотехнологичных методов с использованием электромиостимуляции и биологической обратной связи. Тем не менее, время введения и метод тренировки мышц тазового дна должны быть тщательно продуманы, чтобы получить максимальный результат. *Выводы.* На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что введение тренировки мышц тазового дна в рамках дородовой помощи и в антенатальном периоде является наиболее целесообразным способом профилактики несостоятельности тазового дна и генитального пролапса. Для подтверждения гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** тренировка мышц тазового дна, биологическая обратная связь, послеродовое недержание мочи, ТМТД, пролапс тазовых органов

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов.** Самсонова И.А. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных, написание текста и оформление рукописи; Токтар Л.Р. — разработка дизайна и структуры исследования, переработка, редактирование рукописи; Оразов М.Р. — разработка дизайна и структуры исследования, переработка рукописи; Камарова З.Н. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных, написание текста; Пак В.Е. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных, написание текста; Ли К.И. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных, написание текста; Гайфулин Р.Ф. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.

Поступила 08.12.2022. Принята 16.01.2023.

**Для цитирования:** Samsonova I.A., Gaifulin R.F., Toktar L.R., Orazov M.R., Kamarova Z.N., Li K.I., Pak V.E. Pelvic floor muscle training as a method of prevention and treatment of pelvic floor dysfunction and genital prolapse // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 39–45. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-39-45

*Corresponding author:* Irina A. Samsonova — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: iris.samsonova@gmail.com

Samsonova I.A. ORCID 0000–0002–9403–2921

Gaifulin R.F. ORCID 0000–0002–2485–3994

Toktar L.R. ORCID 0000–0003–4363–3620

Orazov M.R. ORCID 0000–0002–1767–5536

Li K.I. ORCID 0000–0003–2391–1600

Pak V.E. ORCID 0000–0001–5485–3883

Kamarova Z.N. ORCID 0000–0002–8800–1467

*Ответственный за переписку:* Самсонова Ирина Алексеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: iris.samsonova@gmail.com

Токтар Л.Р. SPIN-код 5283–1087; ORCID 0000–0003–4363–3620

Оразов М.Р. SPIN-код 3147–2398; ORCID 0000–0002–1767–5536

Ли К.И. SPIN-код: 2862–1155; ORCID 0000–0003–2391–1600

Пак В.Е. SPIN-код 5734–01255, ORCID 0000–0001–5485–3883

Самсонова И.А. SPIN-код 3057–9093; ORCID 0000–0002–9403–2921

Камарова З.Н. SPIN-код 7509–1575; ORCID 0000–0002–8800–1467

Гайфулин Р.Ф. SPIN-код 2312–5729; ORCID 0000–0002–2485–3994

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-46-56

EDN: SKKUTS

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ORIGINAL RESEARCH

## Иммунологические и иммуногистохимические особенности имплантационного фактора эндометрия у здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста

Е.И. Кравцова , Н.В. Колесникова ✉, И.Н. Лукошкина ,  
К.В. Урюпина , В.А. Авакимян 

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация  
✉ [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru)

**Аннотация:** *Актуальность.* Число женщин старшего репродуктивного возраста неуклонно растет, и повторяющиеся неудачи программ вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов высокого качества указывают на возможность нарушения процессов имплантации эмбриона, связанных с нарушением рецептивности и функциональности эндометрия. Морфологические, иммунологические и иммуногистохимические изменения в эндометрии, связанные с возрастным фактором, могут оказаться определяющими для формирования «окна имплантации» и коррекции этих изменений, что может улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий для когорты пациенток старшего репродуктивного возраста. *Цель исследования* — расширить патогенетические представления о нарушении имплантационной способности эндометрия у здоровых пациенток старшего репродуктивного возраста. *Материалы и методы.* Проведено проспективное выборочное исследование 46 пациенток (1 группа) в возрасте от 38 до 45 лет с официально зарегистрированным диагнозом «бесплодие» длительностью не более 4 лет, с благополучным гинекологическим и акушерским анамнезом, которым предшествовала первая попытка ЭКО. Пациентки обследованы согласно приказу № 803н Минздрава РФ. Дополнительно исследовался уровень мелатонина периферической крови, определение в эндометрии рецепторов к прогестерону, эстрогену, HLA-DR (MHC II), CD56 (NK-клетки), CD138, фактора, ингибирующего лейкемию. В цервикальном секрете определялись концентрации IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF, с расчетом провоспалительного индекса, как отношение IL-6/IL-10 и соотношение TGFβ1/VEGF (y.e). Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). *Результаты и обсуждение.* В группе здоровых пациенток старшего репродуктивного возраста наблюдается дисбаланс стероидных рецепторов и секреторной трансформации эндометрия на фоне относительной гиперэстрогении, при снижении рецепции к собственным гормонам в эндометрии. Снижение мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля яичниковой цикличности. Отмечается уменьшение экспрессии фактора, ингибирующего лейкемию. Отслеживаются признаки неактивного хронического эндометрита с аутоиммунным компонентом, подтверждающиеся провоспалительным цитокиновым балансом. Преобладание процессов фиброза над процессами ангиогенеза подтверждается увеличением соотношения TGFβ1/VEGF и высокорезистентным кровотоком в маточных артериях. *Выводы.* Стандартная прегравидарная подготовка не может обеспечить компенсацию всех факторов,

© Кравцова Е.И., Колесникова Н.В., Лукошкина И.Н., Урюпина К.В., Авакимян В.А., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

нарушающих имплантационный потенциал эндометрия у данной когорты пациенток, и требует разработки новых комплексных методик, непосредственно влияющих на многообразие всех факторов, обеспечивающих естественное угасание репродуктивного потенциала, с целью повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** бесплодие, старший репродуктивный возраст, имплантационный фактор эндометрия, хронический эндометрит

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов.** Н.В. Колесникова — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи. Е.И. Кравцова — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи. И.Н. Лукошкина — разработка дизайна исследования; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи. К.В. Урюпина — получение и анализ данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи. В.А. Авакимян — получение и анализ данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Исследование проведено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации (Declaration Helsinki, 2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, Российская Федерация.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты, включенные в исследование, давали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Получена 10.12.2022. Принята 16.01.2023

**Для цитирования:** Кравцова Е.И., Колесникова Н.В., Лукошкина И.Н., Урюпина К.В., Авакимян В.А. Иммунологические и иммуногистохимические особенности имплантационного фактора эндометрия у здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 46–56. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-46-56

## Immunological and immunohistochemical features of endometrial implantation factor in healthy patients of late reproductive age

Elena I. Kravtsova , Natalia V. Kolesnikova ✉, Irina N. Lukoshkina ,  
Kristina V. Uryupina , Veronika A. Avakimyan 

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation  
✉ nvk24071954@mail.ru

**Abstract. Relevance.** The number of women of older reproductive age is steadily increasing, and repeated failures of Assisted Reproductive Technologies programs during the transfer of high-quality embryos indicate the possibility of disruption of embryo implantation processes associated with impaired receptivity and functionality of the endometrium. Morphological, immunological and immunohistochemical changes in the endometrium associated with age factor may be decisive for the formation of the

«implantation window» and correction of these changes and may improve the outcomes of Assisted Reproductive Technologies for a cohort of patients of older reproductive age. *The aim of the study*—to expand the pathogenetic understanding of the violation of the implantation ability of the endometrium in healthy patients of older reproductive age. *Materials and Methods*. A prospective sample study of 46 patients (group 1), aged 38 to 45 years with an officially registered diagnosis of infertility lasting no more than 4 years, with a successful gynecological and obstetric history, who were about to have their first IVF attempt, was conducted. The patients were examined according to Order № 803n of the Ministry of Health of the Russian Federation. Additionally, the level of peripheral blood melatonin, the determination of progesterone, estrogen, HLA-DR (MHC II), CD56 (NK cells), CD138, leukemia inhibiting factor receptors in the endometrium were studied. Concentrations of IL-6, IL-10, TGF $\beta$ , and VEGF were determined in the cervical secretion, with the calculation of the pro-inflammatory index, as the ratio of IL-6/IL-10 cu and the ratio of TGF $\beta$ 1/VEGF. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 application software package (StatSoft, Inc., USA). *Results and Discussion*. In the group of healthy patients of older reproductive age, there is an imbalance of steroid receptors and secretory transformation of the endometrium against the background of relative hyperestrogenism, with a decrease in the reception of own hormones in the endometrium. A decrease in melatonin signals a disorder of pineal and pituitary control over ovarian cycling. There is a decrease in the expression of leukemia inhibiting factor. Signs of inactive chronic endometritis with an autoimmune component are monitored, confirmed by a pro-inflammatory cytokine balance. The predominance of fibrosis processes over angiogenesis processes is confirmed by an increase in the ratio of TGF $\beta$ 1/VEGF and highly resistant blood flow in the uterine arteries. *Conclusion*. Standard pre-gravidar preparation cannot compensate for all factors that violate the implantation potential of the endometrium in this cohort of patients and requires the development of new complex techniques that directly affect the diversity of all factors that ensure the natural extinction of reproductive potential in order to increase the effectiveness of Assisted Reproductive Technologies programs.

**Keywords:** infertility, older reproductive age, endometrial implantation factor, chronic endometritis

**Funding.** The authors state that there is no external funding.

**Author contributions.** N.V. Kolesnikova — development of the research design; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article. E.I. Kravtsova — research design development; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article. I.N. Lukoshkina — development of research design; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article. K.V. Uryupina — data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article. V.A. Avakimyan — data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** The conducted research complies with the recognized standards of the Helsinki Declaration (Declaration Helsinki, 2013). The protocol of the study was approved by the Ethical Committee of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Informed consent to publication:** patients included in the study gave written informed consent to participate in the research, including the publication of descriptions of clinical cases and photographs.

Received 10.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Kravtsova EI, Kolesnikova NV, Lukoshkina IN, Uryupina KV, Avakimyan VA. Immunological and immunohistochemical features of endometrial implantation factor in healthy patients of late reproductive age. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):46–56. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-46-56



## Введение

Несмотря на то, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются эффективным методом преодоления бесплодия, лечение пациенток старшего репродуктивного возраста остается низко результативным. Так, по данным отчета регистра ВРТ за 2020 год в группе 35–39 лет частота наступления беременности в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с расчетом на пункцию составила 22,3 %, частота родов — 16,6 %, тогда как у женщин 34 года и моложе (26,8 % и 20,8 % соответственно). Частота наступления беременности в группе женщин 40 лет и старше была более чем в 2 раза ниже (ЭКО — 11,5 %), а частота завершения беременностей родами у данной возрастной группы ниже в 3 раза (6,5 %). Эти параметры более чем вдвое повышаются при проведении предимпланционной генетической диагностики (ПГД) или при переносе размороженного эмбриона, что безусловно подтверждает ведущую роль эмбрионального фактора в исходах ВРТ. Однако число женщин старшего репродуктивного возраста, со снижением естественной фертильности, обратившихся в клиники ВРТ, неуклонно растет, а повторяющиеся неудачи программ ВРТ у пациенток с бесплодием при переносе эмбрионов высокого качества указывают на то, что причиной могут быть нарушения процессов имплантации эмбриона, связанные с нарушением рецептивности и функциональности эндометрия [1–3]. Морфологические, иммунологические и иммуногистохимические изменения в эндометрии, связанные с возрастным фактором, могут оказаться определяющими для формирования «окна имплантации», и коррекция этих изменений, возможно, улучшит исходы ВРТ для когорты пациенток старшего репродуктивного возраста.

**Цель исследования** — расширить патогенетические представления о нарушении имплантационной способности эндометрия у здоровых пациенток старшего репродуктивного возраста.

## Материалы и методы

На базе отделений репродуктологии Краснодарского края в период 2018–2022 гг. проведено проспективное выборочное исследование 46 пациенток (1 группа) в возрасте от 38 до 45 лет с официально зарегистрированным диагнозом «бесплодие» длительностью не более 4 лет, с благополучным гинекологическим и акушерским анамнезом, которым предстояла первая попытка ЭКО. Поздняя попытка реализации репродуктивной функции у всех обследуемых пациенток была вызвана социальными факторами (получение образования, карьера, достижение определенного общественного и финансового статуса, отсутствие полового партнера, позднее вступление в половую жизнь, повторный брак). Контрольную группу (2 группа) (инструментальный и лабораторный контроль) составили 50 здоровых женщин 25–34 лет, наблюдающихся в связи с мужским фактором бесплодия.

Критерии включения в основную группу: возраст пациенток в диапазоне 35–45 лет; наличие показаний к ЭКО; сохраненная функция яичников и менструальный цикл; фертильная сперма партнера; нормальный кариотип у супругов; получение добровольного информированного согласия пациенток в соответствии с Хельсинской декларацией на проведение лабораторно-инструментального, гистологического и иммуногистохимического исследования, проведения процедур ВРТ и обработку персональных данных.

Критерии исключения: возраст менее 38 лет и более 45 лет; противопоказания к ЭКО, миома матки; эндометриоз; наличие в анамнезе воспалительных заболеваний половых путей, хламидиоза и внематочной беременности, мужской фактор бесплодия, нарушения в кариотипе супругов.

Все пациентки были обследованы согласно приказу № 803н Минздрава РФ. Для оценки фолликулярного резерва проводилось исследование уровня фолликулостимулирующего гормона и антимюллерова гормона в сыворотке крови на 2–5 день менструального цикла и оценка количества антральных фолликулов с помощью ультразвукового исследования трансвагинальной методикой при помощи аппарата «Toshiba Aplio 500» (Toshiba, Япония). Исследовался

уровень эстрадиола и прогестерона методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием реагентов 100–02 Стероид ИФА-прогестерон № 100–03 (Алкор Био, Санкт-Петербург, Россия) и Estradiol ELISA KIT- 2693 (DRG International, NJ, USA).

Для оценки имплантационного фактора эндометрия проводилась ультразвуковая оценка толщины эндометрия на 19–21 дни менструального цикла, иммуногистохимическое исследование материала полученного пайпель-биопсией с определением в тканях эндометрия рецепторов к прогестерону, эстрогену, HLA-DR (МНС II), CD56 (NK-клетки), CD138, фактора, ингибирующего лейкемию (LIF). Забор цервикальной слизи (ЦС) производился в средней секреторной фазе (19–22 день менструального цикла) с использованием флоковых тампонов (Medschenker, Южная Корея). Концентрации IL-6, IL-10, TGF $\beta$ , VEGF в цервикальном секрете определялись твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием наборов (Caltag Laboratories, USA). Проводился расчет провоспалительного индекса, как отношение IL-6/IL-10 у.е. и соотношение TGF $\beta$ 1/VEGF, у.е.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание качественных признаков представлено в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес, %) данных, количественных признаков в зависимости от варианта распределения признака: по одновыборочному критерию Колмогорова — Смирнова представлено в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение, сравнение количественных данных в зависимости от вида распределения проводили с помощью параметрических или непараметрических методов: t-теста Стьюдента или U-критерия Манна — Уитни. Во всех случаях критический уровень значимости принимался за  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний возраст всех обследованных женщин равнялся  $39,9 \pm 2,1$  года. Средний возраст пациенток группы контроля составил  $30,0 \pm 2,6$  лет.

Общая средняя продолжительность официально документированного бесплодия у пациенток 1 группы составила  $3,02 \pm 0,8$  лет. Среди пациенток 1 группы преобладало первичное бесплодие — 37 (80,4 %) пациенток, вторичное бесплодие отмечалось у 9 (19,6 %). У 8 (17,6 %) пациенток в анамнезе были срочные роды, а у 9 (19,6 %) — медикаментозные искусственные аборты.

При сборе гинекологического анамнеза у пациенток основной группы отмечены дисбиозы и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (70,9 % пациенток), эктопия цилиндрического эпителия на шейке матки (23,9 % пациенток), тогда как других гинекологических заболеваний не отмечалось. Соматический анамнез у пациенток также не был отягощен заболеваниями, влияющими на возможность реализации репродуктивной функции.

Все женщины прошли обследование в соответствии с приказом № 803н Минздрава РФ. В основное обследование включали общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование, определение уровня половых гормонов, ультразвуковое исследование женских половых органов в динамике менструального цикла.

Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов практически у всех пациенток находилась в пределах референсной нормы, включая тиреотропный гормон, пролактин, индекс свободных андрогенов. Однако при сравнении показателей основной (1 группа) и контрольной группы (2 группа) были обнаружены достоверные различия, полученные при использовании T-критерия для независимых выборок, поскольку нормальность распределения по критерию Колмогорова—Смирнова не отвергалась ( $p > 0,05$ ).

Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) были статистически значимо ниже у пациенток 1 группы ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Повышенные базальные значения ЛГ и ФСГ могут быть критичными для нормальной овуляции и для правильной синхронизации состояния оплодотворенного ооцита и статуса эндометрия. При этом концентрация эстрадиола, который имеет чрезвычайно высокое значение для

реализации функции фертильности не имела статистически значимых различий между группами ( $p=0,85$ ).

**Таблица 1**  
**Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов в периферической крови у пациенток основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )**

Показатель	1 группа, n=46	2 группа (контроль), n=50	p
ЛГ, МЕ/л	7,45±3,2	8,55±3,4	0,003
ФСГ, МЕ/л	8,82±1,6	5,13±1,3	0,008
Эстрадиол, пмоль/л	297,1±14,4	283,6±67,3	0,85
Прогестерон, нмоль/л	28,56±15,8	34,86±18,3	0,003
АМГ, нг/мл	1,62±0,8	5,6±1,8	<0,001
Мелатонин, пг/мл	4,1±1,81	5,7±1,2	0,005

Примечание: ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон

**Table 1**  
**Concentration of gonadotropin and steroid hormones in peripheral blood in patients of the main and control groups ( $M \pm m$ )**

Indicator	1 group, n=46	2 group (control), n=50	p
LG, ME/L	7.45±3.2	8.55±3.4	0.003
FSG, ME/l	8.82±1.6	5.13±1.3	0.008
Estradiol, pmol/l	297.1±14.4	283.6±67.3	0.85
Progesterone, pmol/l	28.56±15.8	34.86±18.3	0.003
AMG, ng/ml	1.62±0.8	5.6±1.8	<0.001
Melatonin, pg/ml	4.1±1.81	5.7±1.2	0.005

Note: LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; AMH is anti-Mullerian hormone

Прогестерон важен для формирования адекватной секреторной фазы эндометрия и полноценного окна имплантации, под его воздействием активированными лимфоцитами продуцируется прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF),

который выполняет иммуномодулирующие функции, важные для установления процессов иммунной толерантности между организмами матери и плода [4–6]. При этом сниженная концентрация прогестерона приводит к многообразным дефектам секреторной фазы эндометрия, что уменьшает частоту успешных имплантаций. Исследованиями показано, что средние значения уровня прогестерона крови, определяемого на 19–24 день менструального цикла, в первой группе пациенток были значимо снижены относительно второй группы ( $p < 0,001$ ).

Исследование антимюллерова гормона (АМГ), который наряду с уровнем ФСГ и количеством антральных фолликулов в яичнике является параметром овариального резерва, показало, что по сравнению с группой контроля в первой группе обследуемых наблюдалось статистически значимое снижение его средних значений ( $1,62 \pm 0,81$  пг/мл против  $5,6 \pm 1,8$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). При этом уровень АМГ коррелировал с возрастом пациенток ( $p = 0,93$ ), поскольку наиболее низкие уровни наблюдались у пациенток старше 40 лет. Между тем известно, что АМГ имеет тесную корреляционную связь с количеством ооцитов, полученных в результате стимуляции суперооляции. Пациентки с низким уровнем АМГ стандартно слабо реагируют на стимуляцию и, следовательно, имеют низкую вероятность наступления беременности с собственными яйцеклетками [7–9].

Изучение роли мелатонина и его взаимосвязь с нарушением фертильной функции в возрастном аспекте представляется чрезвычайно важным, так как мелатонин оказывает подавляющее действие непосредственно на гипофиз, а возрастное снижение мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и прогрессивном угасании фертильной функции женщины [10–12]. По данным нашего исследования уровень мелатонина периферической крови у пациенток старшего репродуктивного возраста был статистически значимо снижен по сравнению с группой контроля ( $4,1 \pm 1,81$  пг/мл против  $5,7 \pm 1,2$  пг/мл в контрольной группе,  $p = 0,005$ ).

Одним из методов исследования состояния эндометрия является доплерометрическое ис-

следование характера кровотока в сосудах матки. Измерение таких доплерометрических показателей кровотока, как PI и RI маточных сосудов, может быть использовано для прогноза возможности наступления беременности в циклах ЭКО. Значения PI, меньшие или равные 3,0, являются прогностически благоприятными факторами в циклах ЭКО [13–15].

Ультразвуковое исследование с применением доплеровского картирования выявило статисти-

чески значимую межгрупповую разницу по следующим параметрам: в 1 группе наблюдалось уменьшение толщины эндометрия как в первой, так и во второй фазе цикла, было уменьшено количество антральных фолликулов и у всех пациенток наблюдался высокорезистентный кровоток в маточной артерии (табл. 2) при PI маточных артерий  $3,42 \pm 0,1$ , что является прогностически неблагоприятным фоном для имплантации эмбриона.

Таблица 2

Данные ультразвукового и доплерометрического исследования женских половых органов обследуемых пациенток

Параметры	1 группа, n=46		2 группа (контроль), n=50		p	p
	5–7	19–21	7–8	19–21		
Дни менструального цикла	5–7	19–21	7–8	19–21	5–7	19–21
Длина тела матки, мм	$53 \pm 1,3$	$54 \pm 2,1$	$52 \pm 1,2$	$53 \pm 1,4$	0,453	0,564
Переднезадний размер, мм	$38 \pm 1,4$	$44 \pm 2,1$	$38 \pm 1,2$	$40 \pm 1,3$	0,458	0,598
Ширина, мм	$51 \pm 1,1$	$56 \pm 1,5$	$51 \pm 1,2$	$52 \pm 1,2$	0,376	0,789
Толщина эндометрия	$6,2 \pm 0,9$	$7,48 \pm 2,24$	$9,4 \pm 1,3$	$13,3 \pm 1,67$	<0,001	<0,001
Количество антральных фолликулов	$3,7 \pm 1,3$	-	$7,6 \pm 0,01$	-	<0,001	-
R med маточных артерии	-	$9,5 \pm 0,01$	-	$7,9 \pm 0,01$	-	<0,001
IR med маточных артерии	-	$0,95 \pm 0,04$	-	$0,85 \pm 0,04$	-	<0,001
PI маточных артерий	-	$3,42 \pm 0,1$	-	$2,22 \pm 0,01$	-	<0,001

Table 2

Data of ultrasound and Doppler examination of female genital organs of the examined patients

Indicator	1 group, n=46		2 group (control), n=50		p	p
	5–7	19–21	7–8	19–21		
Day of the menstrual cycle	5–7	19–21	7–8	19–21	5–7	19–21
Length of the uterus body, mm	$53 \pm 1.3$	$54 \pm 2.1$	$52 \pm 1.2$	$53 \pm 1.4$	0.453	0.564
Front-rear size, mm	$38 \pm 1.4$	$44 \pm 2.1$	$38 \pm 1.2$	$40 \pm 1.3$	0.458	0.598
Width, mm	$51 \pm 1.1$	$56 \pm 1.5$	$51 \pm 1.2$	$52 \pm 1.2$	0.376	0.789
Endometrial thickness	$6.2 \pm 0.9$	$7.48 \pm 2.24$	$9.4 \pm 1.3$	$13.3 \pm 1.67$	<0.001	<0.001
Number of antral follicles	$3.7 \pm 1.3$	-	$7.6 \pm 0.01$	-	<0.001	-
R med of uterine arteries	-	$9.5 \pm 0.01$	-	$7.9 \pm 0.01$	-	<0.001
IRmed Uterine arteries	-	$0.95 \pm 0.04$	-	$0.85 \pm 0.04$	-	<0.001
PI of the uterine arteries	-	$3.42 \pm 0.1$	-	$2.22 \pm 0.01$	-	<0.001

Анализ приведенных данных показывает, что у пациенток старшего репродуктивного возраста, в отсутствии гинекологических заболеваний по совокупности с дисгормонозом имеются гемодинамические нарушения в сосудистой сети матки,

что вероятно вызывает обеднение васкуляризации эндометрия и субэндометриальной зоны, что целом отражается на толщине эндометрия, которая является маркером имплантационных возможностей. Иммуногистохимическое исследование эндометрия

в период «окна нидации» с оценкой рецептивности эндометрия, воспалительных маркеров и эндометриальных факторов позволяет дать комплексное заключение о составляющих эндометриальной дисфункции у обследуемых пациенток.

В результате анализа практически всех параметров обследования у пациенток старшего репродуктивного возраста выявлены статистически значимые отклонения от группы контроля. Экспрессия рецепторов половых гормонов, как к эстрогену так и к прогестерону, была понижена по сравнению с аналогичными показателями во 2 группе ( $p < 0,001$ ) (табл. 3), а так же статистически значимо была снижена экспрессия рецепторов к цитокину LIF, непосредственно обеспечивающему имплантацию.

**Таблица 3**  
Иммуногистохимические параметры эндометрия

Показатель	1 группа, n=46 (исходно)	2 группа (контроль), n=50	p 1–2 группы
ER КЖЭ M±SD	111,71±41,24	134,05±40,47	<0,001
ER KC M±SD	115,84±27,32	141,56±30,02	<0,001
PR КЖЭ M±SD	156,55±36,48	174,50±28,06	<0,001
PR KC M±SD	155,92±33,39	172,86±29,52	<0,001
LIF КЖЭ M±SD	16,8±6,34	26,04±6,89	<0,001
LIF KC M±SD	17,36±4,45	28,00±4,35	<0,001
HLA-DR (MHC II) M±SD	8,36±4,65	8,91±4,52	0,126
CD56 (NK-клетки) M±SD	11,06±3,15	6,41±3,10	<0,001
CD138 (плазмоциты) M±SD	2,03±0,82	1,01±0,85	<0,001

Примечание: КЖЭ — клетки железистого эпителия; KC — клетки стромы; LIF — фактор, ингибирующий лейкомию

**Table 3**  
Immunohistochemical parameters of the endometrium

Indicator	1 group, n=46 (initially)	2 group (control), n=50 p	p 1–2 groups
ER GEC M±SD	111.71±41.24	134.05±40.47	<0.001
ER SC M±SD	115.84±27.32	141.56±30.02	<0.001
PR GEC M±SD	156.55±36.48	174.50±28.06	<0.001
PR SC M±SD	155.92±33.39	172.86±29.52	<0.001
LIF GEC M±SD	16.8±6.34	26.04±6.89	<0.001
LIF SC M±SD	17.36±4.45	28.00±4.35	<0.001
HLA-DR (MHC II) M±SD	8.36±4.65	8.91±4.52	0.126
CD56 (NK-cells) M±SD	11.06±3.15	6.41±3.10	<0.001
CD138 (plasmocytes) M±SD	2.03±0.82	1.01±0.85	<0.001

Note: GEC — glandular epithelial cells; SC — stroma cells; LIF — leukemia inhibiting factor

Параллельно у 37 (80,4 %) пациенток старшего репродуктивного возраста (1 группа), в отсутствии позитивных анализов на инфекционные агенты, были выявлены признаки хронического эндометрита с аутоиммунным компонентом, без активации процесса, что подтверждалось наличием соответствующего количества клеток, экспрессирующих CD56+ —  $11,06 \pm 3,15$  и количеством клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)  $+8,36 \pm 4,65$ . У пациенток группы контроля наблюдался нормальный рецепторный гормональный статус, маркеры хронического эндометрита выявлены не были.

Наличие хронического аутоиммунного воспалительного процесса у пациенток 1 группы подтверждалось активацией провоспалительных реакций цитокинового каскада, определяемого в цервикальном секрете. Так, провоспалительный индекс (ПВИ) цервикальной слизи у пациенток старшего репродуктивного возраста превышал показатель в группе контроля более чем в 1,5 раза за счет увеличения

уровня IL6 (табл. 4). Недостаточная васкуляризация эндометрия у пациенток 1 группы, определяемая показателями доплерометрии, коррелировала со статистически значимо ( $p < 0,001$ ) уменьшенной экспрессией ( $p < 0,001$ ) сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) ( $r = 0,98$ ) и статистически значимо увеличенной экспрессией  $\beta$ -трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), белкового фактора, стимулирующего процесс фиброза ( $r = 0,97$ ). Преобладание процессов фиброза над процессами ангиогенеза у пациенток 1 группы подтверждалось статистически значимым увеличением соотношения TGF $\beta$ 1/VEGF до  $2,4 \pm 0,9$  у.е, по сравнению с группой контроля (2 группа) —  $0,95 \pm 0,1$  у.е,  $p < 0,001$  (табл. 4).

**Таблица 4**  
Цитокины и факторы роста в цервикальном секрете (ЛГ+7, (пг/мл) (M $\pm$ SD))

Показатель	1 группа, n=46 (исходно)	2 группа (контроль), n=50	p 1–2 группы
ПВИ (IL6/IL10)	1,2 $\pm$ 0,1	0,73 $\pm$ 0,1	0,982
LIF	17,12 $\pm$ 6,8	33,4 $\pm$ 8,5	<0,001
VEGF	28,1 $\pm$ 4,4	56,3 $\pm$ 4,2	0,913
TGF $\beta$ 1	76,3 $\pm$ 5,3	54,3 $\pm$ 5,4	0,87
TGF $\beta$ 1/VEGF-A	2,4 $\pm$ 0,9	0,95 $\pm$ 0,1	<0,001

Примечание: ПВИ — провоспалительный индекс

**Table 4**  
Immunohistochemical parameters of the endometrium (LH+7, (pg/ml) (M $\pm$ SD))

Indicator	1 group, n=46 (initially)	2 group (control), n=50 p	p 1–2 groups
PII (IL6/IL10)	1.2 $\pm$ 0.1	0.73 $\pm$ 0.1	0.982
LIF	17.12 $\pm$ 6.8	33.4 $\pm$ 8.5	<0.001
VEGF	28.1 $\pm$ 4.4	56.3 $\pm$ 4.2	0.913
TGF $\beta$ 1	76.3 $\pm$ 5.3	54.3 $\pm$ 5.4	0.87
TGF $\beta$ 1/VEGF-A	2.4 $\pm$ 0.9	0.95 $\pm$ 0.1	<0.001

Note: PII- pro-inflammatory index

## Выводы

Таким образом, по данным нашего исследования в группе здоровых пациенток старшего репродуктивного возраста наблюдается дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов эндометрия и секреторной трансформации эндометрия на фоне нормальных уровней стероидных гормонов с наличием относительной гиперэстрогении при снижении рецепции к собственным гормонам в строме и железистой ткани эндометрия. Снижение мелатонина сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью. Отмечается уменьшение экспрессии фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), обеспечивающего имплантационные свойства эндометрия. Отслеживаются признаки неактивного хронического эндометрита с аутоиммунным компонентом, подтверждающиеся провоспалительным цитокиновым балансом. Преобладание процессов фиброза над процессами ангиогенеза подтверждается увеличением соотношения TGF $\beta$ 1/VEGF. Так как сосудистое русло и эндометрий является мишенью для стероидных гормонов яичников и факторов роста, возможно, вследствие данных процессов у пациенток старшего репродуктивного возраста в отсутствие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и каких-либо гинекологических заболеваний наблюдается высокорезистентный кровоток в маточных артериях и соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла. Стандартная прегравидарная подготовка, заключающаяся в циклической гормональной терапии или поддержке секреторной фазы менструального цикла, при всей патогенетической обусловленности не может обеспечить компенсацию всех факторов, нарушающих имплантационный потенциал эндометрия у данной когорты пациенток, и требует разработки новых комплексных методик, непосредственно влияющих на многообразие всех факторов, обеспечивающих естественное угасание репродуктивного потенциала, с целью повышения эффективности программ ВРТ.

## Библиографический список

- Orazov M.P., Silant'eva E.S., Orekhov P.E., Kamillova D.P., Mikhaleva L.M. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии // *Трудный пациент*. 2020. № 8–9. С. 20–24. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10055
- Lapides L., Klein M., Belušáková V., Csöbönyeiová M., Varga I., Babál P. Uterine Natural Killer Cells in the Context of Implantation: Immunohistochemical Analysis of Endometrial Samples from Women with Habitual Abortion and Recurrent Implantation Failure // *Physiol Res*. 2022. V. 71(Suppl 1). P. S99-S105. doi: 10.33549/physiolres.935012
- Ota K., Takahashi T., Mitsui J., Kuroda K., Hiraoka K., Kawai K. A case of discrepancy between three ERA tests in a woman with repeated implantation failure complicated by chronic endometritis // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022. V. 1. № 22(1). P. 891. doi: 10.1186/s12884-022-05241-6
- Прохорова О.В., Олина А.А., Тolibова Г.Х., Траль Т.Г. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор: от молекулярной биологии к клинической медицине (обзор литературы) // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 5. С. 64–71. doi: 10.18565/aig.2021.5.64-71
- Adamczak R., Ukleja-Sokołowska N., Lis K., Bartuzi Z., Dubiel M. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to in vitro fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022. V. 36. P. 394632022111134. doi: 10.1177/0394632022111134
- Raghupathy R., Szekeres-Bartho J. Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy // *Int J Mol Sci*. 2022. V. 23. № 3. P. 1333. doi: 10.3390/ijms23031333
- Согоян Н.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Роль АМГ в репродуктивной системе женщин (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2017. Т. 23. № 1. С. 37–42. doi: 10.17116/repro201723137-42
- Meczekalski B., Czyzyk A., Kunicki M., Podfigurna-Stopa A., Plociennik L., Jakiel G., Maciejewska-Jeske M., Lukaszuk K. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment // *J Endocrinol Invest*. 2016. V. 39. № 11. P. 1259–1265. doi: 10.1007/s40618-016-0497-6
- di Clemente N., Racine C., Rey R.A. Anti-Müllerian Hormone and Polycystic Ovary Syndrome in Women and Its Male Equivalent. *Biomedicines*. 2022. V. 10. № 10. P. 2506. doi: 10.3390/biomedicines10102506
- Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. Т. 29. № 3. С. 17–31. doi: 24412/1609-2163-2022-3-17-31
- Cosme P., Rodríguez A.B., Garrido M., Espino J. Coping with Oxidative Stress in Reproductive Pathophysiology and Assisted Reproduction: Melatonin as an Emerging Therapeutical Tool // *Antioxidants (Basel)*. 2022. V. 12. № 1. P. 86. doi: 10.3390/antiox12010086
- Yong W., Ma H., Na M., Gao T., Zhang Y., Hao L., Yu H., Yang H., Deng X. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine // *Biomed Pharmacother*. 2021. V. 144. P. 112001. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112001
- Руденко Ю.А., Кулагина Е.В., Кравцова О.А., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р., Иванова Т.В., Ильченко О.А., Тюмина О.В., Рябов Е.Ю. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследований // *Гены и клетки*. 2019. Т. 14. № 3. С. 142–146. doi: 10.23868/201906025
- Krylova Y., Polyakova V., Kvetnoy I., Kogan I., Dzhemlikhanova L., Niauri D., Gzgzayan A., Ailamazyan E. Immunohist ochemical criteria for endometrial receptivity in I/II stage endometriosis IVF-treated patients // *Gynecological Endocrinology*. 2016. V. 32(Sup 2). P. 33–36. doi: 10.1080/09513590.2016.1232576
- Enciso M., Aizpurua J., Rodríguez-Estrada B., Jurado I., Ferrández-Rives M., Rodríguez E., Pérez-Larrea E., Climent A.B., Marron K., Sarasa J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes // *Sci Rep*. 2021. V. 11. P. 13420. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w

## References

- Orazov MR, Silant'eva ES, Orekhov RE, Kamillova DP, Mikhaleva LM. Repeated implantation failures: etiology and possibilities of physiotherapy. *A difficult patient*. 2020;8–9:20–24. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10055. (In Russian).
- Lapides L, Klein M, Belušáková V, Csöbönyeiová M, Varga I, Babál P. Uterine Natural Killer Cells in the Context of Implantation: Immunohistochemical Analysis of Endometrial Samples from Women with Habitual Abortion and Recurrent Implantation Failure. *Physiol Res*. 2022;27(71 Suppl 1): S99-S105. doi: 10.33549/physiolres.935012
- Ota K, Takahashi T, Mitsui J, Kuroda K, Hiraoka K, Kawai K. A case of discrepancy between three ERA tests in a woman with repeated implantation failure complicated by chronic endometritis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):891. doi: 10.1186/s12884-022-05241-6
- Prokhorova OV, Olina AA, Tolibova GH, Tral TG. Progesterone-induced blocking factor: from molecular biology to clinical medicine (literature review). *Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:64–71. doi: 10.18565/aig.2021.5.64-71. (In Russian).
- Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Bartuzi Z, Dubiel M. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to in vitro fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:394632022111134. doi: 10.1177/0394632022111134
- Raghupathy R, Szekeres-Bartho J. Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1333. doi: 10.3390/ijms23031333
- Sogoyan NS, Kozachenko IF, Adamyan LV. The role of AMH in the reproductive system of women (literature review). *Reproduction problems*. 2017;23(1):37–42. doi: 10.17116/repro201723137-42. (In Russian).
- Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, Maciejewska-Jeske M, Lukaszuk K. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1259–1265. doi: 10.1007/s40618-016-0497-6

9. di Clemente N, Racine C, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Polycystic Ovary Syndrome in Women and Its Male Equivalent. *Biomedicines*. 2022;10(10):2506. doi: 10.3390/biomedicines10102506.
10. Khabarov SV, Sterlikova NA. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2022;29(3):17–31. doi: 24412/1609-2163-2022-3-17-31. (In Russian).
11. Cosme P, Rodríguez AB, Garrido M, Espino J. Coping with Oxidative Stress in Reproductive Pathophysiology and Assisted Reproduction: Melatonin as an Emerging Therapeutical Tool. *Antioxidants (Basel)*. 2022;12(1):86. doi: 10.3390/antiox12010086
12. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, Yu H, Yang H, Deng X. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother*. 2021;144:112001. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112001
13. Rudenko YuA, Kulagina EV, Kravtsova OA, Tselkovich LS, Balter RB, Ibragimova AR, Ivanova TV, Ilchenko OA, Tyumina OV, Ryabov EY. Endometrial readiness for in vitro fertilization: prognosis according to ultrasound and morphological studies. *Genes and cells*. 2019;14(3):142–146. doi: 10.23868/201906025. (In Russian).
14. Krylova Y, Polyakova V, Kvetnoy I, Kogan I, Dzhemlikhanova L, Niauri D, Gzgzryan A, Ailamazyan E. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity in I/II stage endometriosis IVF-treated patients, *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(Sup2):33–36, doi: 10.1080/09513590.2016.1232576
15. Enciso M, Aizpurua J, Rodríguez-Estrada B, Jurado I, Ferrández-Rives M, Rodríguez E, Pérez-Larrea E, Climent AB, Marron K, Sarasa J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes. *Sci Rep*. 2021;11:13420. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w>


*Ответственный за переписку:* Колесникова Наталья Владиславовна — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. E-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru)  
Колесникова Н.В. SPIN-код 9685–7584; ORCID 0000–0002–9773–3408  
Кравцова Е.И. SPIN-код 5579–9910; ORCID 0000–0001–8987–7375  
Лукошкина И.Н. ORCID 0000–0001–6214–8404  
Урюпина К.В. ORCID 0000–0001–8113–2790  
Авакимян В.А. ORCID 0000–0002–4946–6640

*Corresponding author:* Kolesnikova Natalia Vladislavovna — PhD, MD, Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Kuban State Medical University, 350012, st. Mitrofan Sedin 4, Krasnodar, Russian Federation. E-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru)  
Kolesnikova N.V. ORCID 0000–0002–9773–3408  
Kravtsova E.I. ORCID 0000–0001–8987–7375  
Lukoshkina I.N. ORCID 0000–0001–6214–8404  
Uryupina K.V. ORCID 0000–0001–8113–2790  
Avakimyan V.A. ORCID 0000–0002–4946–6640



DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-57-64  
EDN: TBEROFREVIEW  
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications

Ekaterina Yu. Aleynikova  , Alina V. Solovyeva Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation  
 ketall@mail.ru

**Abstract.** The state of the reproductive system by women with uterine fibroids is considered as a part of this literature review. The main clinical manifestations of myomatous nodes were identified by writing the review: abnormal uterine and heavy menstrual bleeding, infertility, miscarriage, chronic pelvic pain, dysfunction of adjacent organs, which are indications for surgical treatment. It is noted that approximately 30 % of women with uterine fibroids suffer from abnormal uterine bleeding, leading to anemia and reduced quality of life. Chronic pelvic pain significantly reduces the quality of life of patients, worsening their functional and mental state and disrupting sexual function. This review focuses on reproductive problems in women with leiomyoma. Taking into consideration the high prevalence of this nosology and the need to preserve the fertility of patients, the review describes modern methods of treating patients with uterine myoma, including drug therapy surgical treatment and alternative methods. Currently, in order to stop the symptoms of uterine fibroids, as well as for preoperative preparation, conservative therapy is used, which allows to reduce pain, restore hemoglobin levels, reduce intraoperative blood loss and reduce surgery time. Reproductive disorders associated with uterine fibroids, such as infertility, recurrent miscarriage, and adverse obstetric outcomes, are a significant reason to improve organ-preserving therapies or develop new ones. Although hysterectomy is a radical treatment for uterine fibroids, it is unacceptable for patients who have not realized their reproductive function. Therefore, the most justified intervention is myomectomy with various surgical approaches, and as an alternative treatment, uterine artery embolization, radiofrequency ablation or high-intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroids. These data allow us to conclude that the high prevalence and versatility of symptoms of uterine fibroids among patients of reproductive age determine the relevance of searching for optimal methods of treatment.

**Key words:** uterine fibroids, abnormal uterine bleeding, infertility, miscarriage, myomectomy, hysterectomy

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** Solovyeva A.V. — development of the concept of the review, search for publications on the topic of the article, writing the manuscript, approval of the manuscript for publication; Aleynikova E. Yu. — search for publications on the topic of the article, writing a manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

© Aleynikova E.Y., Solovyeva A.V., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication** — not applicable.

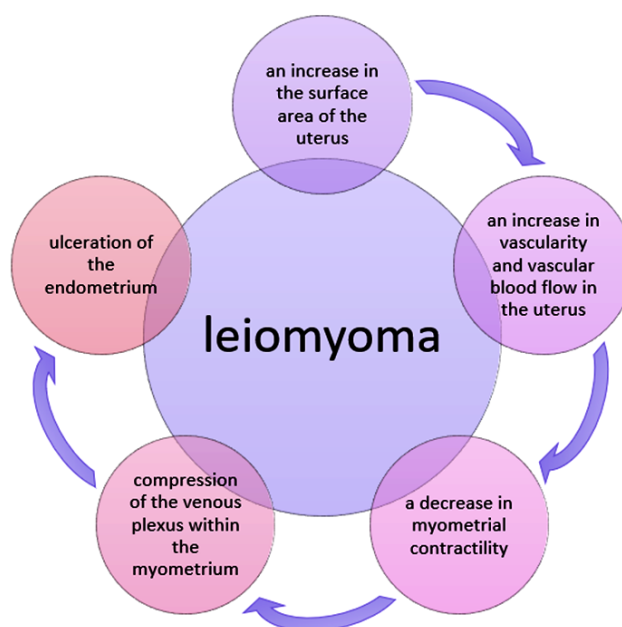
Received 14.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Aleynikova EY, Solovyeva AV. Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):57–64. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-57-64

## Introduction

Reproductive health by modern women is characterized by an increase in gynaecological diseases, including uterine fibroids [1, 2]. Often, fibroids require surgical treatment in order to improve the quality of life and preserve the fertility of patients [3], i.e. organ-preserving [4] and minimally invasive [5]. Myomatous nodes can cause abnormal uterine bleeding (AUB), heavy menstrual bleeding (HMB), infertility, miscarriage, chronic pelvic pain (CPP), dysfunction of adjacent organs, which are indications for surgical treatment [6–8]. Approximately 30 % of women with uterine fibroids suffer from abnormal uterine bleeding, leading to anaemia and reduced quality of life [8]. The cause of abnormal uterine bleeding associated with leiomyomas is associated with an increase in the surface area of the uterus, an increase in vascularity and vascular blood flow in the uterus, a decrease in myometrial contractility, ulceration of the endometrium over the submucosal leiomyoma, and compression of the venous plexus within the myometrium [9] (Fig.1).

Chronic pelvic pain significantly reduces the quality of life of patients, worsening their functional and mental state and disrupting sexual function. Uterine fibroids can also cause pelvic pain [10]. Pain in leiomyoma may be due to an increase in the number of nerve fibers in the endometrium and myometrium due to hyperestrogenism and an increase in nerve growth factor [11]. Reproductive disorders such as infertility, recurrent miscarriage and adverse obstetric outcomes can also be caused by uterine fibroids [12].



**Fig. 1.** Causes of abnormal uterine bleeding associated with uterine fibroids

Despite advances in the study of molecular processes in leiomyomas and associated changes in the myometrium and endometrium, there are no unambiguous data on the relationship of infertility with uterine myoma, and the mechanism of implantation disorders and the development of early pregnancy remains unclear [13]. It is known that the effect of leiomyoma on the conception and carrying of pregnancy depends on its localization: the most pronounced in the submucosal location, the least — in the subserous, and with the intramural location of the myomatous node, the data

are ambiguous and contradictory [3,12]. Thus, the high prevalence and versatility of symptoms of uterine fibroids among patients of reproductive age determine the search for optimal methods of treatment.

### Conservative treatment

Drug therapy is currently used mainly to relieve or reduce the intensity of symptoms of uterine fibroids: abnormal uterine bleeding, heavy menstruation and pain [14, 15], as well as for preoperative preparation of patients in order to restore hemoglobin levels, reduce the size of myomatous nodes and intraoperative blood loss [16].

The main drugs for the treatment of uterine fibroids are the progesterone antagonist mifepristone and gonadotropin-releasing hormone (aGnRH) agonists, the effectiveness of which has been well studied and proven [17], and their use in Russia is regulated by current clinical guidelines [18]. Mifepristone counteracts the action of progesterone, which is necessary for the growth of fibroids [19]. It was found that its use at a dosage of 10 and 25 mg for 3 months reduced menstrual blood loss by 90 %, while the decrease in uterine volume was a dose-dependent effect [20]. With further use, mifepristone at a dosage of 50 mg/day led to a decrease in the size of the uterus by 34 %, compared with the group without treatment [21]. According to the study, the preoperative use of GnRH-a made it possible to reduce intraoperative blood loss, choose a less invasive surgical approach, reduce the operation time, and also contributed to the reduction of technical intraoperative difficulties in large intraligamentary and cervical uterine myomas [22].

The role of the selective progesterone receptor modulator Ulipristal acetate (UPA) in the treatment of uterine fibroids has been actively discussed in the literature. UPA is a selective progesterone receptor modulator that binds to progesterone receptors in the myometrium, endometrium, and fibrous tissue and inhibits ovulation without affecting antiglucocorticoid activity and estradiol levels. The drug has been used for the treatment of symptomatic uterine fibroids since 2012 as a preoperative treatment, and in 2015 UPA

was approved as a course treatment [23]. According to studies, this drug is effective in patients with AUB, amenorrhea occurred in approximately 70 % of patients while taking it [24], and an improvement in the quality of life was also noted [25]. However, since 2017, the use of Ulipristal has been limited due to reports of severe liver damage while taking it [26]. Further studies have shown that the risk of taking UPA is not higher than the risks associated with surgery [23], despite this, the drug retained approval only for the course treatment of uterine fibroids with restriction of use in patients with impaired liver function [23].

The trend towards organ-preserving treatment determines the need to search for new effective conservative, including medical, methods of treating uterine fibroids, which can improve the quality of life and preserve the possibility of reproductive function. Currently, oral forms of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists, such as elagolix, relugolix and linsagolix, in combination with drugs of the estrogen and progesterone groups are being actively studied [27]. The authors of the studies note the high efficiency (up to 94 %) of these drugs in the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine myoma [28]. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of uterine fibroids is also actively discussed. The use of vitamin D in patients with vitamin D deficiency and uterine fibroids contributed to a decrease in the size of myomatous nodes 6 months after treatment [29], in another study, there was no decrease, but the absence of growth of myomatous nodes was noted [30].

### Surgery

Myomectomy is the operation of choice if there are indications for its removal and the patient's unrealized reproductive function. Depending on the localization, size and number of myomatous nodes, the choice of surgical access is carried out: hysteroscopic, laparoscopic or laparotomic [3]. Widely used conservative myomectomy does not always lead to the improvement of women. According to a cohort study, 38 % of women after myomectomy had abnormal uterine bleeding, 13 % of patients reported pelvic pain,

and 17 % had a problem of unrealized reproductive function [9].

Recurrence of uterine fibroids after surgical treatment with various approaches occurred in 23 % of patients, and 5 % of women underwent repeated surgical intervention [31], in 35 % and 38 % of patients after myomectomy with various approaches, heavy menstrual bleeding and abnormal uterine bleeding, respectively, were observed [32]. According to an observational study, after hysteroscopic removal of FIGO types 0, 1, and 2 myomas, 46 % of patients required reoperation due to AUB recurrence, which is associated with incomplete resection of uterine fibroids [33].

Pelvic pain is an actual problem even after surgical removal of myomatous nodes. The proportion of patients with pelvic pain after myomectomy is 39 %, with 47 % of these patients undergoing laparoscopic myomectomy, 36 % laparotomy, and 27 % hysteroscopic [32]. When examining patients with a history of myomectomy, it was found that 31.8 % of women were bothered by dysmenorrhea [34]. In addition to the peculiarities of tissue innervation around the removed myomatous nodes, the cause of CPP after surgery is the adhesive process in the pelvic area. According to the literature, the incidence of adhesions after myomectomy by laparotomic and laparoscopic approaches was 22 and 15.9 %, respectively [35].

Removal of submucosal fibroids leads to the restoration of the normal anatomy of the uterus, contributing to successful conception. The effect of surgical treatment of other types of fibroids remains less clear. Removal of the intramural myomatous node can resolve disorders such as local inflammatory response of the endometrium and abnormal contractility of the myometrium, which can also lead to improved implantation of the ovum [3]. In addition, the effect of the number of fibroids on fertility is not well understood, although one systematic review reported that fewer fibroids were associated with improved reproductive outcomes after their removal [36]. Myomectomy improved pregnancy rates by 55.7 % in patients with unexplained infertility [37]. But studies also show a high incidence of complications in subsequent pregnancies after myomectomy. In those women who

became pregnant after the removal of 6 or more fibroids, 45.5 % had a premature birth, 45.5 % of the pregnancy ended in an early miscarriage, and 9.1 % had an ectopic pregnancy [38]. Undoubtedly, women with a uterine scar after myomectomy need personalized preconception preparation for a successful pregnancy, its safe course and delivery. It is necessary to take into account the viability of the scar on the uterus. The study revealed that 1 month after surgery, 50 % of patients were diagnosed with various changes in the area of the scar on the uterus: thinning of the uterine wall, local retractions, deformation of the wall in the form of a niche, microcalcifications and cysts, reduced or no blood flow in the scar area [39]. Such changes in the uterine wall in the area of the scar can lead to its failure and rupture of the uterus during pregnancy or childbirth, which is a life-threatening condition for the mother and fetus [40]. In a cohort study, two groups of patients after laparoscopic myomectomy were compared, in the first group women received anti-relapse therapy after surgery and underwent pregravid preparation, in the second group there were women who applied already with an onset pregnancy without pregravid preparation. It was found that in the second group, pregnancy was much more often complicated in the first trimester by threatening spontaneous miscarriage (RR) (OR=2.83 (95 % CI 1.77–4.52) and a lower chorionic vascularization index ( $11.78 \pm 2.22$  and  $13.36 \pm 2.44$ ,  $p < 0.001$ ); in the second trimester — threatening CO (OR=4.57 (95 % CI 2.62–7.97); in the third trimester — threatening preterm birth (PR) (OR=2.76 (1.67–4.54)) [41].

Alternative organ-sparing therapies include uterine artery embolization (UAE), radiofrequency ablation (RFA) of the myoma, and High-intensity focused ultrasound (HIFU) for uterine fibroids [42]. According to a systematic review and meta-analysis, when comparing UAE and HIFU, uterine artery embolization showed an improvement in quality of life indicators, while in the group after ultrasonic ablation of uterine fibroids, the pregnancy rate was significantly higher [42]. In another study, it was found that after the use of focused ultrasound, changes occurred in the pre-implantation endometrium in the form of asynchronous maturation of pinopodium, which is associated with recurrent miscarriage in the early stages [43]. Although

uterine artery embolization is a highly effective way to reduce BUN and BVR, however, 15–50 % of patients require re-treatment [4]. A retrospective VITALITY study found that RFA improves the quality of life of patients, reduces the symptoms of uterine fibroids, and repeated surgical intervention was required in less than 12 % of patients 4–5 years after ablation [44].

For the purpose of radical treatment of patients with uterine myoma, the operation of choice is hysterectomy, which remains popular and at present, leiomyoma occupies the first bar among indications for removal of the uterus [14]. Removal of the uterus is performed mainly in women during the menopausal transition and in postmenopause [45]. The study found that in patients 1 year after hysterectomy, the quality of life improved significantly compared with patients after myomectomy, which is associated with the impossibility of recurrence of uterine fibroids and abnormal uterine bleeding [45]. But the disadvantage of hysterectomy performed by various surgical approaches is an increased risk of pelvic organ prolapse [46, 47].

## Conclusion

The high prevalence of uterine fibroids among patients of reproductive age necessitates the use and further improvement of organ-preserving treatment methods, taking into account the presence and severity of leiomyoma symptoms, as well as the patient's reproductive plans.

## References / Библиографический список

1. Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(10):1501–1512. doi:10.1111/1471-0528.14640
2. Radzinsky VE, Olina AA, Orazov MR, Khamoshina MB, Solovieva AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV, Doronina OK, Savicheva AM, Gonchareva ZL, Knyazev SA, Orekhov RE, Artyukov NV, Novikova VA, Olenov AS. Women's consultation: a guide / Radzinsky V.E., editor M.: GEOTAR-Media; 2021. 576 p. (In Russian) [Радзинский В.Е., Олина А.А., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Соловьева А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В., Дорони-на О.К., Савичева А.М., Гончарева З.Л., Князев С.А., Орехов Р.Е., Артыуков Н.В., Новикова В.А., Оленев А.С. Женская консультация: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 576 с.]


3. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1): CD003857. doi:10.1002/14651858.CD003857.pub4.
4. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–686. doi:10.1093/humupd/dmw023
5. Yudha Pratama Putra P, Prameswari AS, Ma'roef M, Musyarrofah A, Nelasari H. Laparoscopic myomectomy versus open myomectomy in uterine fibroid treatment: A meta-analysis. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2021;4(3):66–71. doi:10.1016/j.lers.2021.08.002
6. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359–1367. doi:10.1089/jwh.2018.7076
7. Nicolaus K, Bräuer D, Sczesny R, Lehmann T, Diebold H, Runnebaum IB. Unexpected coexistent endometriosis in women with symptomatic uterine leiomyomas is independently associated with infertility, nulliparity and minor myoma size. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):103–108. doi:10.1007/s00404-019-05153-5
8. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3–9. doi:10.1002/ijgo.13102
9. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):725–744. doi:10.1093/humupd/dmq016
10. Radzinsky VE, Orazov MR, Kostin IN. Chronic pelvic pain in gynecological practice. *Doctorru*. 2019;7:162. doi:10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35 (In Russian). [Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике // Докторру. 2019. № 7. С. 162.]
11. Giray B, Esim-Buyukbayrak E, Hallac-Keser S, Karageyim-Karsidag AY, Turkgeldi A. Comparison of Nerve Fiber Density between Patients with Uterine Leiomyoma with and without Pain: a Prospective Clinical Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):407–411. doi:10.1055/a-0591-1751
12. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics*. 2021;11(8):1455. doi:10.3390/diagnostics11081455
13. Somigliana E, Reschini M, Bonanni V, Busnelli A, Li Piani L, Vercellini P. Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(1):100–110. doi:10.1016/j.rbmo.2021.03.013
14. De La Cruz MSD, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–107.
15. Bonine NG, Banks E, Harrington A, Vlahiotis A, Moore-Schiltz L, Gillard P. Contemporary treatment utilization among women diagnosed with symptomatic uterine fibroids in the United States. *BMC Womens Health*. 2020;20:174. doi: 10.1186/s12905-020-01005-6
16. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(11): CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2
17. Xuan J, Deng G, Liu R, Chen X, Zheng Y. Analysis of medication data of women with uterine fibroids based on data mining technology. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(10):1513–1516. doi:10.1016/j.jiph.2019.07.017

18. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. 48 p. (In Russian). [Миома матки. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2020. 48 с]
19. Karena ZV, Shah H, Vaghela H, Chauhan K, Desai PK, Chitalwala AR. Clinical Utility of Mifepristone: Apprising the Expanding Horizons. *Cureus*. 14(8): e28318. doi:10.7759/cureus.28318.
20. Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, Sareen N, Garg P, Hari S, Thulkar J. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma — An experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res*. 2013;137(6):1154–1162.
21. Dobrokhotova YuE, Ilyina IY., Ibragimova DM, Narimanova MZ Uterine fibroids: alternative methods of treatment. *Problems of reproduction*. 2018;24(2):83–87. doi:10.17116/repro201824283-87. (In Russian). [Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.З. Миома матки: альтернативные методы лечения // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 2. С. 83–87.]
22. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157–178. doi: 10.2147/TCRM.S147318
23. Middelkoop MA, de Lange ME, Clark TJ, Mol BWJ, Bet PM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Evaluation of marketing authorization and clinical implementation of ulipristal acetate for uterine fibroids. *Hum Reprod*. 2022;37(5):884–894. doi:10.1093/humrep/deac009
24. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BCJM, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2015;103(2):519–527.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.038
25. Biscione A, Barra V, Bellone E, Severi FM, Luisi S. Ulipristal acetate on quality of life and sexual function of women with uterine fibromatosis. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):87–92. doi: 10.1080/09513590.2019.1640202
26. Ekanem E, Talaulikar V. Medical Therapy for Fibroids: What Next for Ulipristal Acetate? *Adv Ther*. 2021;38(1):137–148. doi:10.1007/s12325-020-01555-z
27. Donnez J, Taylor HS, Stewart E, Bradley L, Marsh E, Archer D, Al-Hendy A, Petraglia F, Watts N, Gotteland JP, Bestel E, Terrill P, Loumaye E, Humberstone A, Garner E. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;400(10356):896–907. doi:10.1016/S0140-6736(22)01475-1.
28. Keam SJ. Linzagolix: First Approval. *Drugs*. 2022;82(12):1317–1325. doi:10.1007/s40265-022-01753-9
29. Hajhashemi M, Ansari M, Haghollahi F, Eslami B. The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(2):125–131. doi:10.22088/cjim.10.2.125
30. Arjeh S, Darsareh F, Asl ZA, Azizi Kutenaei M. Effect of oral consumption of vitamin D on uterine fibroids: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101159. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101159
31. Vysotsky MM, Kuranov II, Nevzorov OB. Indicators of reproductive health after surgical treatment of uterine fibroids. *Akusherstvo I Ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(3): 50–53. (In Russian). [Высоцкий М.М., Куранов И.И., Невзоров О.Б. Показатели репродуктивного здоровья после хирургического лечения миомы матки. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017;(3):50–53.]
32. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(10):1204–1214. doi:10.1089/jwh.2017.6752
33. Van Dongen H, Emanuel MH, Smeets MJ, Trimbos B, Jansen FW. Follow-up after incomplete hysteroscopic removal of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1463–1467. doi:10.1080/00016340600984647
34. Trebunskikh AS, Tselkovich LS, Balter RB, Ibragimova AR, Ivanova TV. Comparative analysis of the state of health of women with various types of treatment of uterine fibroids. *Sovremennaya Nauka: Aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki*. 2022;(5):197–202. doi:10.37882/2223-2966.2022.05.32. (In Russian). [Требунских А.С., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р., Иванова Т.В. Сравнительный анализ состояния здоровья женщин при различных видах лечения миомы матки // Современная Наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022. № 5. С. 197–202.]
35. Herrmann A, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Cezar C, de Wilde MS, Devassy R, De Wilde RL. Adhesions after Laparoscopic Myomectomy: Incidence, Risk Factors, Complications, and Prevention. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020;9(4):190–197. doi:10.4103/GMIT.GMIT\_87\_20
36. Orlando M, Kollikonda S, Hackett L, Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(3):598–618.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2020.10.006
37. Jeldu M, Asres T, Arusi T, Gutulo MG. Pregnancy Rate after Myomectomy and Associated Factors among Reproductive Age Women Who Had Myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Reprod Med*. 2021;2021:6680112. doi:10.1155/2021/6680112
38. Shue S, Radeva M, Falcone T. Comparison of Long-Term Fertility Outcomes after Myomectomy: Relationship with Number of Myomas Removed. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(6):1002–1008. doi:10.1016/j.jmig.2018.01.016
39. Kupatadze D.D., Safronova M.M. Ultrasound examination of changes in the myometrium after conservative myomectomy in order to predict the course of pregnancy and the choice of various methods of delivery. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2021;3(12):87–92. doi:10.22328/2079-5343-2021-12-3-87-92. (In Russian). [Купатадзе Д.Д., Сафронова М.М. Ультразвуковое исследование изменений миометрия после консервативной миомэктомии с целью прогнозирования течения беременности и выбора различных методов родоразрешения // Лучевая диагностика и терапия. 2021. Т. 3. № 12. С. 87–92. doi:10.22328/2079-5343-2021-12-3-87-92].
40. Guseva OI, Yaroslavtseva MG. Spontaneous uterine rupture during pregnancy after laparoscopic surgery. *Prenatal'naya Diagnostika*. 2016;15(4):333–337. (In Russian). [Гусева О.И., Ярославцева М.Г. Спонтанный разрыв матки при беременности после лапароскопических операции // Пренатальная Диагностика. 2016. Т. 15. № 4. С. 333–337.]

41. Khorolsky VA, Novikova VA. Organ-preserving treatment of uterine fibroids as a stage of personalized preconception preparation. *Lecheniye I Profilaktika*. 2022;12(1):26–39. (In Russian). [Хорольский В.А., Новикова В.А. Органосохраняющее лечение миомы матки как этап персонализированной прегравидарной подготовки // Лечение и профилактика. 2022. Т. 12. № 1. С. 26–39].
42. Taheri M, Galo L, Potts C, Sakhel K, Quinn SD. Nonresective treatments for uterine fibroids: a systematic review of uterine and fibroid volume reductions. *International Journal of Hyperthermia*. 2019;36(1):294–300. doi: 10.1080/02656736.2018.1564843
43. Melkozerova OA, Shchedrina ID, Grishkina AA, Chistyakova GN, Bragin EE. The effect of focused ultrasound energy during ablation of uterine fibroids under the control of magnetic resonance imaging on endometrial receptivity in patients of reproductive age. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva I Perinatologii*. 2020;19(4):28–38. doi:10.20953/1726-1678-2020-4-28-38. (In Russian). [Мелкозерова О.А., Щедрина И.Д., Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Брагина Е.Е. Влияние энергии фокусированного ультразвука при проведении абляции миомы матки под контролем магнитно-резонансной томографии на рецептивность эндометрия у пациенток репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19. № 4. С. 28–38. doi:10.20953/1726-1678-2020-4-28-38.].
44. Garza-Leal JG. Long-Term Clinical Outcomes of Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: The VITALITY Study. *J Gynecol Surg*. 2019;35(1):19–23. doi:10.1089/gyn.2018.0051
45. Wallace K, Zhang S, Thomas L. Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2020;113(3):618–626. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.10.028
46. Vermeulen CKM, Veen J, Adang C, van Leijssen SAL, Coolen ALWM, Bongers MY. Pelvic organ prolapse after laparoscopic hysterectomy compared with vaginal hysterectomy: the POP-UP study. *Int Urogynecol J*. 2021;32(4):841–850. doi:10.1007/s00192-020-04591-z
47. Semyatov SM, Leffad ML. Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(4):396–403. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403. [Semiatov S.M., Leffad M.L. Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. No 4. С. 396–403. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403].

## Миома матки: современные методики, преимущества и осложнения

Е.Ю. Алейникова  , А.В. Соловьева 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация  
 ketall@mail.ru

**Аннотация.** В рамках литературного обзора рассматривается состояние репродуктивной системы у женщин с миомой матки. При написании обзора авторы выявили основные клинические проявления миоматозных узлов: аномальные маточные и обильные менструальные кровотечения, бесплодие, невынашивание беременности, хроническая тазовая боль, нарушение функций смежных органов, которые являются показаниями для оперативного лечения. Отмечается, что примерно 30 % женщин с миомой матки страдают аномальными маточными кровотечениями, приводящими к их анемизации и снижению качества жизни. Хроническая тазовая боль заметно снижает качество жизни пациенток, ухудшая их функциональное и психическое состояние и нарушая сексуальную функцию. В данном обзоре особое внимание уделяется проблемам репродукции у женщин с лейомиомой. С учетом высокой распространенности данной нозологии и необходимости сохранения фертильности пациенток описаны современные методы лечения пациенток с миомой матки, включая медикаментозную терапию, хирургическое лечение и альтернативные методы. В настоящее время с целью купирования симптомов миомы матки, а также для предоперационной подготовки используется консервативная терапия, которая позволяет снизить болевой синдром, восстановить уровень гемоглобина, уменьшить кровопотерю во время операции и длительность операции. Нарушения репродуктивной функции, ассоциированные с миомой матки, такие как бесплодие, привычное невынашивание беременности и неблагоприятные акушерские исходы, являются весомым поводом для усовершенствования органосохраняющих методов лечения или разработки новых. Несмотря на то, что гистерэктомия является радикальным методом лечения миомы матки, она неприемлема для пациенток, которые еще не реализовали свою репродуктивную функцию. Поэтому наиболее оправданным вмешательством является миомэктомия различными хирургическими доступами, а в качестве альтернативного лечения — эмболизация маточных артерий,

радиочастотная абляция или высокоинтенсивное сфокусированное ультразвуковое лечение миомы матки. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что высокая распространенность и многогранность симптомов миомы матки среди пациенток репродуктивного возраста определяют актуальность поиска оптимальных методов лечения.

**Ключевые слова:** миома матки, аномальные маточные кровотечения, бесплодие, невынашивание беременности, миомэктомия, гистерэктомия

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов:** Соловьева А.В. — разработка концепции обзора, поиск публикаций по теме статьи, написание рукописи, утверждение рукописи для публикации; Алейникова Е.Ю. — поиск публикаций по теме статьи, написание рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.

**Поступила** 14.12.2022. **Принята** 16.01.2023.

**Для цитирования:** *Aleynikova E.Y., Solovyeva A.V. Uterine fibroids: modern methods of treatment, advantages and complications // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 57–64. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-57-64*


*Corresponding author:* Aleinikova Ekaterina Yuryevna — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: ketall@mail.ru  
Aleynikova E. Yu. ORCID 0000–0002–1434–0386  
Solovyeva A.V. ORCID 0000–0001–6711–1563

*Ответственный за переписку:* Алейникова Екатерина Юрьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: ketall@mail.ru  
Алейникова Е.Ю. ORCID 0000–0002–1434–0386  
Соловьева А.В. ORCID 0000–0001–6711–1563



DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-65-70  
EDN: TEFBIJREVIEW  
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## Endometrial hyperplasia and progesterone resistance: a complex relationship

Mekan R. Orazov<sup>1</sup> , Ludmila M. Mikhaleva<sup>2</sup> , Irina A. Mullina<sup>1</sup>  <sup>1</sup> Russian People's Friendship University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution  
«Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russian Federation  
 211irina2111@rambler.ru

**Abstract.** The endometrium is one of the most dynamic tissues that constantly undergoes changes during the menstrual cycle in women of the reproductive period. All these processes take place mainly under the influence of steroid hormones that are produced in the woman's body. However, it is important to remember that throughout life the endometrial tissue undergoes changes under the influence of various factors that lead to imbalances in hormonal regulation. All these changes can lead to the development of endometrial hyperplasia, which has a high risk of both recurrence and malignization. Over the past few decades, the incidence of endometrial cancer has increased in many countries. This trend is thought to be related to the increasing prevalence of obesity, as well as to changing female reproductive patterns. Although there are currently no well-established screening programmes for endometrial cancer, endometrial hyperplasia is a recognized precursor, and its detection provides an opportunity for prevention. Studying the pathogenesis and risk factors will give a great advantage in the future to prevent possible complications. At this point, the activity and inhibition of the different hormone isoforms can lead to different hyperplastic processes. The management of patients depends on many factors: age, species, reproductive potential and other factors. Therefore, a comprehensive approach to treatment is always necessary. In recent years, interest in the study of endometrial hyperplasia has increased dramatically due to the increase in endometrial cancer. Therefore, the issue of early diagnosis and prevention is most urgent in modern gynecology and requires further study. This review reflects the current understanding of the disruption of progesterone signaling mechanisms in endometrial hyperplasia according to domestic and foreign literature.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, endometrial cancer, progestins, progesterone

**Funding.** The study was not sponsored.

**Author contributions.** Orazov M.R. — analysis of the obtained data, text writing; Mikhaleva L.M. — analysis of the obtained data, text writing; Mullina I.A. — analysis of the obtained data, text writing. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication** — not applicable.

Received 11.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Orazov MR, Mikhaleva LM, Mullina IA. Endometrial hyperplasia and progesterone resistance: a complex relationship. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):65–70. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-65-70

## Introduction

The endometrium is the inner layer of the uterus, which undergoes a constant cyclical change in women of reproductive age, allowing us to speak of it as one of the most dynamic tissues [1]. Processes such as desquamation, regeneration, proliferation and differentiation occur mainly under the influence of steroid hormones with ovarian genesis. Steroid hormones and their signaling mechanisms are strictly regulated to maintain a normal menstrual cycle. Estrogen in the female body promotes proliferation, but an increased concentration of progesterone inhibits the action of estrogen, causing decidualization [2]. During the reproductive period, the endometrium is exposed to various factors that lead to hormonal insensitivity, hypo/hyperestrogenism, progesterone resistance, i.e. hormonal imbalance. In turn, changes in gene expression and epigenetic markers are more likely to disrupt endometrial tissue regulation, creating a hormone insensitive environment [3–6]. Reduced cell response to progesterone and/or impaired progesterone receptor (PR) activation leads to the development of gynecological diseases, including endometrial hyperplasia (EH) [7–10].

In the age of molecular medicine, there is an urgent need to elucidate the mechanisms leading to the occurrence or progression of gynecological diseases due to impaired signaling transmissions and cellular response to progesterone [11–13]. At this point, modern medicine should focus on identifying the causes of hormonal imbalance, such as gene mutation, and the improper regulation of steroid hormone signaling, which will then lead to the selection of the right management tactics for patients.

One of the main links in the regulation of reproductive functions is progesterone, which has points of application in various organs: uterus, ovaries, mammary glands, brain. Progesterone actions are mediated by progesterone receptors (PR), which consist mainly of two nuclear isoforms (PRA and PRB) with different expression patterns and functional profiles [14].

## Progesterone resistance in the endometrium

Progesterone resistance in the endometrium is a pathological condition that leads to dysregulation of epithelial and stromal gene expression in the endometrium [15–18]. These abnormal pathophysiological changes have a cumulative effect, which will subsequently lead to the development of endometrial-related diseases, including endometrial hyperplasia (EH) [15–19]. According to the literature, when studying the gene expression of pathological processes that have a hyperplastic nature, it was found that changes are observed in the early and middle period of the secretory phase. These processes adversely affect the endometrium and are associated with a loss of normal function, leading to further disease progression [20, 21]. It should always be remembered that any proliferative processes may soon lead to malignisation. Epigenetic changes, including hypermethylation, reduce PR expression and lead to progesterone resistance [17, 22]. As previously mentioned, PR isoforms have different functional profiles. Thus, PR-B activates the target gene sites for progesterone, the ‘activating’ isoform, while PR-A acts as an inhibitor of this hormone receptor [14]. The effect of PR isoforms on the development of

progesterone resistance was first shown in 2000 by western colleagues [23]. It is worth noting that progesterone-regulated genes, which play an important role in estrogen metabolism (conversion of biologically active estradiol to less potent estrone), also contribute to proliferative endometrial diseases [9].

Thus, any alterations such as gene expression, epigenetic mutations and/or gene mutations are highly likely to affect progesterone signaling in the endometrium.

### Endometrial hyperplasia

Endometrial hyperplasia (EH) is a proliferation under the influence of hormonal imbalance that results in increased volume and altered endometrial tissue architectonics, with a change in the endometrial gland-stromal ratio of more than 1:1 [24–26].

In 2014, the World Health Organization (WHO), taking into account the clinical presentation and management of patients, proposed a binary classification of HE with and without atypia [27].

The rate of transformation to cancer varies and is less than 1–3 % for hyperplasia without atypia, and up to 25–29 % for atypical hyperplasia [28, 29]. However, it should also be known that endometrial hyperplasia without atypia has a 7 % risk of atypical endometrial hyperplasia and a 15 % risk of endometrial cancer [30].

Endometrial hyperplastic processes are precursors to malignancy [31, 32]. Adenocarcinoma is the most common endometrial carcinoma, accounting for more than 80 % of all endometrial carcinomas [33–35]. It is well known from the literature that endometrial cancer is correlated with genetic changes in PTEN, KRAS, CTNNB1, ARID1A and PIK3CA. About 65 % of adenocarcinoma development is associated with a PTEN mutation [36]. However, it is worth noting that PTEN mutations are also observed in the development of endometrial hyperplasia [37]. Some authors [38, 39] believe that a PTEN mutation is sufficient to develop uterine corpus cancer, while others [40] suggest that malignancies are cumulative and require different triggers, combinations of mutations that complement each other, such as PTEN KRAS, CTNNB1, ARID1A

and PIK3CA, for a more aggressive manifestation. An interesting observation seen by Western colleagues is that PTEN mutations when exposed to oestrogen lead to an increased incidence of endometrial carcinomas [41].

### Management tactics for endometrial hyperplasia

Therapy for endometrial hyperplasia in women aims at stopping bleeding, restoring menstrual function in the reproductive period or achieving endometrial atrophy and subatrophy in the perimenopausal age, and preventing relapse of the hyperplastic process [24].

The management of the patient depends on various factors: age, type of GE, clinical situation, reproductive plans. In recent years, the use of progestins in endometrial hyperplasia and their efficacy in treatment have been studied extensively. According to the literature, the response of progestin therapy is variable, and is associated with heterogeneity of mutations. [1, 32]. It is crucial to understand the pathogenesis of endometrial hyperplasia in order to obtain a favorable outcome to conservative treatment [32].

### Conclusion

Endometrial hyperplasia has a different etiology, pathogenesis and is multifactorial in nature. However, the influence of impaired regulation of steroid hormone signaling in the study of pathogenesis cannot be denied. This may be due to imbalances in hormone production, progesterone resistance, altered hormone-dependent gene expression, and common somatic gene mutations. The dynamic changes in the endometrium during the reproductive period represent a complex mechanism that is subject to various influences throughout life. Numerous multicenter studies on the etiology and pathogenesis have contributed to the development of a management algorithm.

### Reference/ Библиографический список

1. MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022;11(4):647. doi: 10.3390/cells11040647


2. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851–905. doi: 10.1210/er.2014-1045
3. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007;148(8):3814–26. doi: 10.1210/en.2006-1692
4. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003;144(7):2870–81. doi: 10.1210/en.2003-0043
5. Houshdaran S, Nezhat CR, Vo KC, Zelenko Z, Irwin JC, Giudice LC. Aberrant Endometrial DNA Methylome and Associated Gene Expression in Women with Endometriosis. *Biol Reprod*. 2016;95(5):93. doi: 10.1095/biolreprod.116.140434
6. Houshdaran S, Oke AB, Fung JC, Vo KC, Nezhat C, Giudice LC. Steroid hormones regulate genome-wide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked aberrancies in endometriosis. *PLoS Genet*. 2020;16(6):e1008601. doi: 10.1371/journal.pgen.1008601
7. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):208–15. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035.
8. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(8):535–548. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.006
9. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. doi: 10.1111/aogs.13156
10. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):2. doi: 10.1186/1423-0127-21-2
11. DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, Tsai SY. Mechanisms of action of estrogen and progesterone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:48–59; discussion 86–8, 396–406. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02765.x
12. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(1):130–62. doi: 10.1210/er.2012-1043
13. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822
14. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):155–73. doi: 10.1093/humupd/dmu056
15. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):208–15. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035
16. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(8):535–548. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.006
17. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. doi: 10.1111/aogs.13156
18. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):2. doi: 10.1186/1423-0127-21-2
19. Moustafa S, Young SL. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Res*. 2020;9: F1000 Faculty Rev-208. doi: 10.12688/f1000research.22403.1
20. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1737–46. doi: 10.1210/jc.2010-2600
21. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007;148(8):3814–26. doi: 10.1210/en.2006-1692
22. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):587–607. doi: 10.1093/molehr/gap064
23. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2897–902. doi: 10.1210/jcem.85.8.6739
24. Orazov MR, Hamoshina MB, Mullina IA, Artemenko JS. Endometrial hyperplasia — from pathogenesis to effective therapy. *Obstetrics and gynaecology: news, opinions, training*. 2021;9(3):21–28. (In Russian). [Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия — от патогенеза к эффективной терапии // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2021. Т. 9. № 3. С. 21–28.].
25. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):81–90. doi: 10.1055/s-0029-1242998
26. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022. 461 p.
27. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburthilfe Frauenheilkd*. 2015;75(2):135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256
28. Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG*. 2016;123(9):1512–9. doi: 10.1111/1471-0528.13763
29. Erdem B, Aşıcıoğlu O, Seyhan NA, Peker N, Ülker V, Akbayır Ö. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Surg*. 2018;53:350–353. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.019
30. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:171–175. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026
31. Li L, Yue P, Song Q, Yen TT, Asaka S, Wang TL, Beavis AL, Fader AN, Jiao Y, Yuan G, Shih IM, Song Y. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2021;253(1):119–128. doi: 10.1002/path.5566
32. Pandey J, Yonder S. Premalignant Lesions Of The Endometrium. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022.
33. Huvila J, Pors J, Thompson EF, Gilks CB. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *J Pathol*. 2021;253(4):355–365. doi: 10.1002/path.5608
34. Carugno J, Marbin SJ, Laganà AS, Vitale SG, Alonso L, DI Spiezio Sardo A, Haimovich S. New development on hysteroscopy for endometrial cancer diagnosis: state of the art. *Minerva Med*. 2021;112(1):12–19. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07123-2

35. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):26–35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000585
36. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. doi: 10.1038/nature12113
37. Ayhan A, Mao TL, Suryo Rahmanto Y, Zeppernick F, Ogawa H, Wu RC, Wang TL, Shih IM. Increased proliferation in atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia of the endometrium with concurrent inactivation of ARID1A and PTEN tumour suppressors. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(3):186–93. doi: 10.1002/cjp2.22
38. Joshi A, Miller C Jr, Baker SJ, Ellenson LH. Activated mutant p110 $\alpha$  causes endometrial carcinoma in the setting of biallelic Pten deletion. *Am J Pathol*. 2015;185(4):1104–13. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.12.019
39. Kim TH, Wang J, Lee KY, Franco HL, Broaddus RR, Lydon JP, Jeong JW, Demayo FJ. The Synergistic Effect of Conditional Pten Loss and Oncogenic K-ras Mutation on Endometrial Cancer Development Occurs via Decreased Progesterone Receptor Action. *J Oncol*. 2010;2010:139087. doi: 10.1155/2010/139087
40. Suryo Rahmanto Y, Shen W, Shi X, Chen X, Yu Y, Yu ZC, Miyamoto T, Lee MH, Singh V, Asaka R, Shimberg G, Vitolo MI, Martin SS, Wirtz D, Drapkin R, Xuan J, Wang TL, Shih IM. Inactivation of Arid1a in the endometrium is associated with endometrioid tumorigenesis through transcriptional reprogramming. *Nat Commun*. 2020;11(1):2717. doi: 10.1038/s41467-020-16416-0
41. Joshi A, Wang H, Jiang G, Douglas W, Chan JS, Korach KS, Ellenson LH. Endometrial tumorigenesis in Pten(+/-) mice is independent of coexistence of estrogen and estrogen receptor  $\alpha$ . *Am J Pathol*. 2012;180(6):2536–47. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.006

## Гиперплазия эндометрия и резистентность к прогестерону — непростые взаимоотношения

М.Р. Оразов<sup>1</sup> , Л.М. Михалёва<sup>2</sup> , И.А. Муллина<sup>1</sup>  

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына  
Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация  
 211irina2111@rambler.ru

**Аннотация.** Эндометрий является одним из самых динамичных тканей, который постоянно подвергается изменениям во время менструального цикла у женщин репродуктивного периода. Все эти процессы происходят в основном под влиянием стероидных гормонов, которые вырабатываются в организме женщины. Однако нужно помнить, что в течение жизни эндометриальная ткань под воздействием различных факторов претерпевает изменения, которые приводят к дисбалансу гормональных регуляций. Все изменения могут привести к развитию гиперплазии эндометрия, которая имеет высокий риск как рецидивирования, так и малигнизации. За последние несколько десятилетий заболеваемость раком эндометрия увеличилась во многих странах. Предполагается, что эта тенденция связана с ростом распространенности ожирения, а также с изменением женских репродуктивных моделей. Хотя в настоящее время нет хорошо зарекомендовавших себя программ скрининга рака эндометрия, гиперплазия эндометрия является признанным предшественником, и ее обнаружение дает возможность для профилактики. Изучение патогенеза и факторов риска даст большое преимущество в будущем предотвратить возможные осложнения. На данный момент активность и ингибирование действий различных изоформ гормонов могут привести к разным гиперпластическим процессам. Менеджмент пациенток зависит от многих факторов: возраст, вид, репродуктивный потенциал и другие факторы. Поэтому всегда необходим комплексный подход к лечению. В последние годы в связи с ростом рака эндометрия резко увеличился интерес к изучению вопросов о гиперплазии эндометрия, в связи с чем вопрос о ранней диагностике и профилактике наиболее остро стоит в современной гинекологии и требует дальнейшего изучения. В обзоре отражены современные представления нарушения механизмов передачи сигналов прогестерона при гиперплазии эндометрия по данным отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, атипичная гиперплазия, рак эндометрия, прогестины, прогестерон

**Информация о финансировании.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов:** Оразов М.Р. — анализ полученных данных, написание текста; Михалева Л.М. — анализ полученных данных, написание текста; Муллина И.А. — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.

Поступила 11.12.2022. Принята 16.01.2023.

**Для цитирования:** Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 65–70. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-65-70

*Corresponding author:* Irina A. Mullina — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russian Federation. E-mail: 211irina2111@rambler.ru  
Mullina I.A. ORCID 0000–0002–5773–6399  
Orazov M.R. ORCID 0000–0002–1767–5536  
Mikhaleva L.M. ORCID 0000–0003–2052–914X

*Ответственный за переписку:* Муллина Ирина Александровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: 211irina2111@rambler.ru 4  
Муллина И.А. SPIN-код 9914–6514; ORCID 0000–0002–5773–6399  
Оразов М.Р. SPIN-код 1006–8202; ORCID 0000–0002–1767–5536  
Михалева Л.М. SPIN-код 2086–7513; ORCID 0000–0003–2052–914X



## PHYSIOLOGY ФИЗИОЛОГИЯ

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82  
EDN: THHECM

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ORIGINAL RESEARCH

### Диагностическая и прогностическая роль мультикомплексных аутоиммунных биологических маркеров кардиальной патологии

Э.Д. Лёвочкина 

Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, Российская Федерация  
✉ [Minaeva-Elvira1990@yandex.ru](mailto:Minaeva-Elvira1990@yandex.ru)

**Аннотация.** Несмотря на большой перечень биологических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, не все обладают доказанной эффективностью и самостоятельной прогностической ценностью. Лабораторная диагностика сывороточных кардиоспецифических ауто-антител для диагностики повреждения клеток миоцитов имеет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с оценкой традиционных методов. К ним относится анализ естественных глобулинов к тропонину I (сTnI), альфа-актину 1 (АСТС1), тяжелой цепи бета-миозина 7В (МУН7В), основой которого служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные ауто-антигены миокарда, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих их. Цель исследования: определить диагностическую и практическую ценность количественных показателей кардиоспецифических ауто-антител тропонину I, к альфа-актину 1, к тяжелой цепи бета-миозина 7В у больных с кардиальной патологией. *Материалы и методы:* Исследование уровня аутоиммунных глобулинов к сTnI, АСТС1 и МУН7В в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводилось у пациентов с функционально-структурными заболеваниями сердца, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер». Дополнительно приведено инструментальное и лабораторное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов, кардиологическим обществом России и одобренные научно-практическим советом Минздрава РФ. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Северо-Кавказского федерального университета г. Ставрополь, Российская Федерация. *Результаты и обсуждение.* Количественные изменения anti-сTnI, anti-АСТС1, anti-МУН7В в сыворотке крови были статистически значимыми ( $p < 0,01$  v. s.  $p < 0,01$ ). Установлено стойкое повышение уровня аутоиммунных-антител к сTnI

© Лёвочкина Э.Д., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

на 2,36 нг/мл (694,11 %), АСТС1 на 3,6 нг/мл (141,73 %) и МҮН7В на 1,74 нг/мл (119,17 %) у лиц с подтвержденной кардиальной патологией, когда другие критерии лабораторного анализа некроза и ишемии находились в допустимых значениях. Клинические рекомендации по ведению больных с сердечно-сосудистой патологией определенно указывают на то, что исследование активности АСТ, КК, КК-МВ, ЛДГ и ее изоферментов не должны использоваться как самостоятельный маркер диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. **Выводы.** Результаты исследования показали связь изменения активности кардиоспецифических ауто-АТ к сТnI, АСТС1 и МҮН7В с функциональным расстройством работы миокарда; свидетельствуют не только о системно-мембранных нарушениях (мембранопатиях), но и являются убедительным доказательством непосредственных химических изменений в кардиомиоцитах. Установлена корреляция между кардиомакнами некроза, ишемии и anti-cTnI, anti-АСТС1, anti-МҮН7В, что подтверждает диагностическую и практическую ценность данного лабораторного анализа.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, кардиомиопатия, аутоантитела, белки кардиомиоцитов, гипертрофическая кардиомиопатия, лабораторная диагностика, биомаркеры, кардиомакеры

**Информация о финансировании.** Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки.

**Вклад авторов.** Э.Д. Лёвочкина — концепция исследования, сбор данных, анализ и написание рукописи.

**Информация о конфликте интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь, Российская Федерация.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию.** У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Поступила 10.11.2022. Принята 15.12.2022.

**Для цитирования:** Лёвочкина Э.Д. Диагностическая и прогностическая роль мультикомплексных аутоиммунных биологических маркеров кардиальной патологии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 71—82. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82

## Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers

Elvira D. Lovochkina 

North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

✉ Minaeva-Elvira1990@yandex.ru

**Abstract. Relevance.** Despite the large list of biological markers of cardiovascular diseases, not all have evidence-based effectiveness and independent prognostic value. Laboratory diagnostics of serum cardiospecific auto-antibodies for the diagnosis



of myocyte cell damage has several potential advantages compared to the evaluation of traditional methods. These include the analysis of natural globulins to troponin I (cTnI), to alpha-actin 1 (ACTC1), to the heavy chain of beta-myosin 7B (MUN7B), which are based on a self-sustaining immune response to the myocardium's own auto-antigens, which leads to damage to the cells expressing them. **Purpose:** To determine the diagnostic and practical value of quantitative indicators for the autoantibody complex to cardiomyocyte proteins to troponin I, to alpha-actin 1 and to the heavy chain of beta-myosin 7B in patients with cardiac pathology. **Materials and Methods.** The study of auto-antibodies to cTnI, ACTC1 and MUN7B in blood serum using laboratory enzyme immunoassay was carried out in patients with cardiac pathology undergoing inpatient treatment at the Regional Clinical Cardiology Dispensary in Stavropol. Additionally, an instrumental and laboratory examination was carried out in accordance with the clinical recommendations developed by the Association of Cardiovascular Surgeons, the Cardiological Society of Russia and approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. The work was examined and approved by the Ethics Committee of the North Caucasus Federal University. **Results and Discussion.** Changes in the level of auto-antibodies to cTnI, ACTC1 and MUN7B proteins in blood serum were statistically significant ( $p < 0.01$  v.s.  $p < 0.01$ ). A persistent increase in the level of auto-antibodies to cTnI by 2.36 ng/ml (694.11 %), to ACTC1 by 3.6 ng/ml (141.73 %) and to MUN7B by 1.74 ng/ml (119.17 %) was found in individuals with confirmed cardiac pathology, when other criteria for laboratory analysis were within acceptable values, which determine their diagnostic and evidentiary effectiveness. **Conclusion.** The results of the study showed the relationship of changes in the activity of cardiospecific auto-AT to cardiomyocyte proteins (Anti-cTnI, Anti ACTC1, Anti-MYH7B) in patients with cardiac pathologies, indicating not only systemic membrane disorders (membranopathies), but also serve as convincing evidence of direct chemical changes in cardiomyocytes. A correlation has also been established between cardiomarkers of necrosis and ischemia and autoimmune globulins Anti-cTnI, Anti ACTC1, Anti-MYH7B, that confirms diagnostic and practical value of this laboratory analysis.

**Key words:** laboratory diagnostics, cardiovascular diseases, cardiomyopathy, autoantibodies, cardiomyocyte proteins, hypertrophic cardiomyopathy, laboratory diagnostics, biomarkers, cardiomarkers

**Funding.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Author contributions.** E.D. Lovochkina — research concept, data collection and manuscript writing.

**Conflicts of interest statement.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication.** All patients received voluntary informed consent to participate in the study according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

**Ethics approval.** Prior to starting the investigation, the North Caucasus Federal University ethical committee clearance was taken.

Received 10.11.2022. Accepted 15.12.2022.

**For citation:** Lovochkina ED. Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):71–82. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82

## Введение

Кардиальная недостаточность является быстро прогрессирующей проблемой общественного здравоохранения с предполагаемой распространенностью более 37,7 миллионов людей [1, 2]. В России, как и во всем мире, несмотря на прово-

димые профилактические мероприятия, патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующую позицию и является главной причиной смерти россиян — 47 % случаев смертности. Исследование крупной амбулаторной когорты показало, что распределение этиологии кардиальной недостаточности

составило 36,0 % дилатационной кардиомиопатии, 45,6 % ишемической кардиомиопатии, 12,9 % гипертонической кардиомиопатии и 5,5 % от других причин [3]. В повседневной клинической практике верификация алгоритма сердечно-сосудистой патологии (ССП) является проведение исследований: ЭКГ, ЭХОкг, КТ-грудного отдела согласно Клиническим рекомендациям РФ 2018–2020 и дополнительные лабораторные тесты, которые могут быть малоинформативными и лишь отражают общее состояния органов и систем. Для лучшего понимания патогенеза кардиального синдрома были изучены механизмы повреждения сердца, при которых отмечен более высокий гуморальный иммунный ответ иммуноглобулинов к сократительным белкам у пациентов с ССП [4], возникновение которых преимущественно происходит в результате поломки сердечно-сократительного аппарата в белке с толстыми и тонкими нитями [5]. Недавние результаты структурной биологии подтверждают убеждение, что тропонин работает, действуя совместно с альфа-актином и миозином и образуя сложный химический комплекс [6, 7]. Такие новые функциональные ауто-антитела могут помочь в диагностике кардиального синдрома и определять лечение путем оценки относительной роли вовлеченных патофизиологических механизмов.

Ключевое понимание протеомики привело к появлению новых биологических маркеров, важных как для диагностики тяжести патологического состояния, так и для донозологической диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Сложная мультинаправленная природа нарушения деятельности сердца называется кардиоренальным синдромом и может быть вызвана острой или хронической дисфункцией сосудистой системы [9]. Идентификация новых сигнальных ауто-иммунных биомаркеров, отражающих механизмы структурных изменений сердца, представляет собой клиническую потребность с эффективной доказательностью и высоким уровнем убедительности для принятия клинических решений. Новыми «сигнальными» белками можно считать аутоиммунные иммуноглобулины к тропонину I (сTnI), альфа-актину 1 (ACTC1), тяжелой

цепи бета-миозина 7В (MYH7B), где демонстрируют четкую реакцию иммунной системы на биохимические процессы в кардиомиоцитах. Они отражают зависимость количественной динамики от морфофункциональных патофизиологических процессов, протекающих в миоцитах, и могут быть предикторами неблагоприятных событий ССП. Вышеупомянутые биомаркеры демонстрируют диагностическую полезность для диагностики кардиальной патологии и могут быть использованы для донозологической диагностики [6, 10–12]. Актуальность проведения аналогичных исследований и определила цель данной работы — определить диагностическую и практическую ценность количественных показателей кардиоспецифических ауто-антител к тропонину I, к альфа-актину 1 и к тяжелой цепи бета-миозина 7В у больных с кардиальной патологией.

## Методы и материалы

В рамках настоящей работы нами было проведено медицинское обследование 50 лиц мужского пола, которые были разделены на группы. В состав I-й экспериментальной группы вошли 30 пациентов 45–66 лет (средний возраст 55,5 года ( $\pm 5,3$ )), с различной кардиальной патологией, проходившие стационарное лечение в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополь. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Северо-Кавказского федерального университета.

II-группа контрольная включала 20 практически здоровых мужчин, без клинически манифестных отклонений, в возрасте 30–55 лет (средний возраст 42,5 лет ( $\pm 5,5$ )). У лиц данной группы не обнаружено хронических заболеваний и значимых нарушений функции отдельных органов и систем. При наблюдении с помощью опросника собирались социально-

демографические и связанные со здоровьем данные, анамнез пациента, включая хронические заболевания, вредные привычки и употребление лекарственных препаратов. Медицинское обследование пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: 1. Осмотр терапевта, кардиолога, эндокринолога и невролога. 2. Лабораторный скрининг. 3. Инструментальная диагностика. Критериями исключения было наличие у исследуемых других сопутствующих заболеваний: хроническая почечная недостаточность, острые воспалительные и онкологические заболевания, сахарный диабет, кардиохирургическое лечение, системная гипоксия при ряде патологических состояний (выраженная анемия, дыхательная недостаточность и др.), поражение центральной нервной системы, и другие некардинальные и системные состояния, что могло бы повлиять на возможные причины повышения ауто-иммунных антител к кардиоспецифическим белкам.

В составе I-группы пациентов установлены следующие диагнозы: кардиомиопатия смешанного генеза (80 %), стенокардия (65 %), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (40 %), артериосклеротический кардиосклероз (45 %), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МП) — (60 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — (85 %), желудочковая и наджелудочковая экстрасистола — 88 %, фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, тахисистола — 45 %. Осложнение основного заболевания: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–III А ФК I–III (NYNA). Диагнозы были подтверждены данными анамнеза, клинической картины, инструментальными и лабораторными методами диагностики в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН).

При обследовании пациентов проводили следующие лабораторные исследования:

1. Гематологические показатели крови (ОАК) определяли с помощью гематологического анали-

затора XN SYSMEX (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реagens фирмы Beckman Coulter (Beckman Coulter, Калифорния, США).

2. Уровень гормонов щитовидной железы: свободный тироксин (св.Т4), общий трийодтиронин (общ.Т3), тиреотропный гормон (ТТГ) определяли методом полуавтоматического иммуноферментного анализа (ИФА) на стриповом фотометр-анализаторе Humareader Single Plus (Human GmbH, Германия) с использованием наборов Алко-Био (Россия) и Хема (Россия). Количественный показатель полового гормона-тестостерона определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛ) на автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter Unicel Dxi 800 (Beckman Coulter, Калифорния, США).

3. Лабораторные критерии маркеров: креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) исследовали оптимизированным энзиматически-кинетическим методом; креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) — на полуавтоматическом биохимическом анализаторе фирмы Clima MC-15 (Диакон, Россия) с использованием реagens Витал (Россия). Полуколичественный показатель миоглобина в крови исследовали серологическим ручным методом реакции обратной пассивной гемагглютинации (РОПГА) с использованием диагностических систем (производитель Россия). Концентрацию тропонина I для чистоты эксперимента определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе экспертного класса PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония).

4. Ауто-иммунный скрининг иммуноглобулинов к тропонину I (сTnI), к альфа-актину 1 (ACTC1) и к тяжелой цепи бета-миозина 7В (MYH7B) в сыворотке крови. Кардиоспецифические ауто-антитела определяли количественно методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью высокочувствительного и высокоспецифичного набора фирмы Cloud Clone Corp (Китай). Для исследования кардиоспецифических белков: к актину- использовали набор для определения антител к альфа-актину 1 сердечной мышцы (Anti-ACTC1), к миозину — набор для определения антител к тяжелой цепи

бета-миозина 7В сердечной мышцы (Anti-MYH7B), к тропонину — набор для определения антител к сердечному тропонину I (Anti-cTnI). С использованием оборудования: фотометр микропланшетный для научных исследований hermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с функцией автоматической калибровки, шейкер медицинский термостатируемый ST-3L (Elmi, Латвия), предназначенный для перемешивания жидкостей при поддержании заданной температуры в иммунологических планшетах, автоматический микропланшетный промыватель Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific, США) для мойки 96-луночных микропланшетов. Относительная чувствительность лабораторных показателей составляет 100 %. Относительная специфичность составляет 97,1 %.

5. Анализ работы сердца и сосудов, коэффициент морфологических и функциональных изменений миокарда и клапанного аппарата, оценку функций сердечной деятельности, скрытых патологий и отклонений определяли: ЭХОКГ-методом секторного фазирования для кардиоваскулярных исследований ультразвуковой с использованием аппарата General Electric Vivid 7 (General Electric, США) и ЭКГ на приборе АТЕС МЕДИКА Easy ECG (ЕСМ, Россия) по 12-канальным параметрам.

Полученные данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики с использованием статистических пакетов «Statistics for Windows» v. 6.0 и Biostat (version 4.03). Для оценки статистической значимости различий между группами исследуемых применяли t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

При сравнении групп по основным клинико-демографическим параметрами и анамнеза значимых различий выявлено не было, что свидетельствует о сопоставимости этих 2 групп.

При инструментальном методе исследования I-группы диагностировано: на ЭХОКГ — увеличение полостей левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ); истончение, фиброз, гипокенез

базальных и средних сегментов ЛЖ; глобальное снижение сократительной способности миокарда; диффузные изменения и гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) в базальных сегментах; уплотнения створок и недостаточность митрального клапана (МК) и подклапанных структур, уплотнение аорты; участки кальциноза оснований и краев аортальных полулуний; аортальная, трикуспидальная, митральная и легочная регургитация разной степени; уплотнение полостей правого предсердия и правого желудочка; фибрилляция предсердий.

Данные электрофизиологической картины I-группы: признаки увеличения и гипертрофии ЛЖ и ЛП; нарушение внутрижелудочковой проводимости; нарушение процессов реполяризации в миокарде; фибрилляция предсердий; замедление и нарушение проводимости импульса правой ножки пучка Гиса; в контрольной группе при обследовании (ЭХОКГ, ЭКГ) значимых отклонений не зарегистрировано.

При гематологическом исследовании крови I-й группы (табл. 1) отмечен умеренный лейкоцитоз и ускорение СОЭ ( $p < 0,01$ ), это связано с особенностью пациентов, так как у них в анамнезе: кардиомиопатия смешанного генеза, стенокардия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гипертрофия миокарда ЛЖ и МП, ИБС и т. д.

Такое значение следует ожидать при воспалительных процессах, некроза и повреждениях ткани сердца, что соответствует установленным диагнозам. В остальных показателях крови: HGB, RBC, MNC, PLT — достоверных отклонений не обнаружено.

Исследование гормонального статуса (табл. 2) не выявило критических отклонений и не выходит за пределы референсных значений. Имеются незначительные отличия между группами, где отмечен ( $p < 0,01$ ) более высокий уровень ТТГ в группе I — на 16,50 % по сравнению с контрольной-II. Снижение концентрации гормонов у лиц с функциональными нарушениями ССС: свободного Т4 на 13,25 %; общего Т3 на 8,60 % ( $\pm 0,4473$ ) и снижение тестостерона на 71,74 % ( $p < 0,01$ ) свидетельствует о недостатке андрогенов и гормонов щитовидной железы и находится в прямой линейной зависимости от состояния сосудистой системы [13].

Таблица 1

Сравнительная характеристика лабораторных показателей гематологического профиля

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 20)
HGB	g/L	130–160	153,4 ± 25,88	159 ± 12,5
RBC	*10 <sup>12</sup> /л	4–5	5,10 ± 0,63	5,30 ± 0,39
MHC	pg	27–31	30,17 ± 2,23	29,82 ± 1,23
PLT	*10 <sup>9</sup> /л	180–320	194 ± 43,31	257 ± 53,8
WBC	*10 <sup>9</sup> /л	4–9	9,8 ± 2,10	6,5 ± 1,4
СОЭ	Мм/ч	2–10	16,25 ± 6,23	2,3 ± 1,5
p			< 0,01	< 0,01

Примечание: \* p – достоверность отличий.

Table 1

Comparative characteristics of laboratory parameters of the hematological profile

Indicators	Units of measurement	Reference values	Group I (n = 30)	Group II (n = 20)
HGB	g/L	130–160	153.4 ± 25.88	159 ± 12.5
RBC	*10 <sup>12</sup> / L	4–5	5.10 ± 0.63	5.30 ± 0.39
MHC	pg	27–31	30.17 ± 2.23	29.82 ± 1.23
PLT	*10 <sup>9</sup> / L	180–320	194 ± 43.31	257 ± 53.8
WBC	*10 <sup>9</sup> / L	4–9	9.8 ± 2.10	6.5 ± 1.4
SOE	Mm/h	2–10	16.25 ± 6.23	2.3 ± 1.5
p			< 0.01	< 0.01

Note: \* p – the reliability of the differences.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей гормонального статуса

Показатели	Единицы измерения	Референсные значения	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 20)
ТТГ	мМЕ/л	0,3–4,0	2,28 ± 1,04	1,957 ± 0,19
Св. Т4	нМоль/л	10,0–23,2	16,07 ± 1,59	18,2 ± 2,23
Т3 общ.	нМоль/л	1,0–2,8	1,86 ± 0,48	2,02 ± 0,52
Тестостерон	нг/дл	175–780	355,3 ± 27,42	610,2 ± 118,0
p			< 0,01	< 0,01

Примечание: \* p – достоверность отличий.

Table 2

Comparative characteristics of laboratory parameters of hormonal status

Indicators	Units of measurement	Reference values	Group I (n = 30)	Group II (n = 20)
TSH	mME/L	0,3–4,0	2.28 ± 1.04	1.957 ± 0.19
FT4	Nmol/l	10,0–23,2	16.07 ± 1.59	18.2 ± 2.23
TT3	Nmol/l	1,0–2,8	1.86 ± 0.48	2.02 ± 0.52
Testosterone	ng/dl	175–780	355.3 ± 27.42	610.2 ± 118.0
p			< 0.01	< 0.01

Note: \* p – the reliability of the differences.

Показатели биохимического анализа (липидный, азотистый, электролитный профиль и гемостазиограмма), исследованные в стационаре у пациентов I-группы в пределах референсных значений и нет достоверных отличий с контрольной группой. Это состояние связано с отсутствием острых состояний организма в целом и со стабилизацией и комплексом практических мер по ведению пациентов с использованием стандартных протоколов первичной и вторичной профилактики и назначения соответствующего лечения с применением базовых технологий [14]. Следует отметить, что исследования биохимического профиля не являются специфическими для диагностики кардиальных аномалий, они отражают функциональное состояния организма в целом и внутренних органов в отдельности. Их задача — выявление сопутствующих заболеваний, которые ухудшают прогноз сердечной недостаточности [15].

При сравнении значений биомаркеров некроза и ишемии в образцах крови между исследуемыми диагностически значимыми отклонениями мы не обнаружили. В группе I зарегистрировано возрастание активности: КФК на — 41,6 % ( $p=0,015$ ), КФК-МВ на — 111,2 % ( $p=0,025$ ), ЛДГ на — 28,9 %

( $p=0,022$ ), миоглобин на- 210,4 % ( $p=0,016$ ), тропонин I — на 110,0 % Нг/л ( $p=0,008$ ) по сравнению с контрольной группой и не превышает референтный интервал.

Полученные результаты (табл. 3) подтверждают наличие повреждения и нарушение компенсаторных возможностей миокарда и используются для оценки прогноза. Однако данные вышеперечисленных критериев носят оценочный характер, т.к. обладают хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью в диагностике кардиальных отклонений и не являются строго основными маркерами повреждения ССС, за исключением тропонина I.

Основной целью данной работы был анализ уровня экспрессии аутоиммунных антител и связь их с патологией сердца. Согласно полученным данным (табл. 4) мы обнаружили достоверно значимые отличия между группами ( $p < 0,01$ ). Отмечено повышение уровня ауто-антител к сТнI на 2,36 нг/мл (694,11 %) к АСТС1 на 3,6 нг/мл (141,73 %) и к МУН7В на 1,74 нг/мл (119,17 %), что свидетельствует о росте сердечных и сывороточных концентраций кардиоспецифических белков в ответ повреждения миокарда.

Таблица 3

Сравнительная характеристика лабораторных показателей маркеров некроза и ишемии в сыворотке крови

Показатели	Единицы измерения	Референтные значения	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 20)	p
КФК	ЕД/л	50–190	86,75 ± 34,12	61,23 ± 19,6	0,015
КФК-МВ	ЕД/л	< 24	12,67 ± 3,01	6,0 ± 1,56	0,025
ЛДГ	ЕД/л	225–450	308,1 ± 46,3	239,0 ± 36,2	0,022
Миоглобин	нг/л	< 80	8,07 ± 0,95	2,6 ± 0,12	0,016
Тропонин I	нг/л	< 20	2,1 ± 0,11	1,0 ± 0,09	0,008

Примечание: p — достоверность отличий.

Table 3

Comparative characteristics of laboratory parameters of markers of necrosis and ischemia in blood serum

Indicators	Units of measurement	Reference values	Group I (n = 30)	Group II (n = 20)	p
CPK	UNITS/l	50–190	86.75 ± 34.12	61.23 ± 19.6	0.015
CPK-MB	UNITS/l	< 24	12.67 ± 3.01	6.0 ± 1.56	0.025
LDH	UNITS/l	225–450	308.1 ± 46.3	239 ± 36.2	0.022
Myoglobin	ng/l	< 80	8.07 ± 0.95	2.6 ± 0.12	0.016
сТн I	ng/l	< 20	2.1 ± 0.11	1.0 ± 0.09	0.008

Note: p — the reliability of the differences.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей кардиоспецифических аутоантител (ауто-АТ) к тропонину I, к альфа-актину 1, к тяжелой цепи бета-миозина 7B**

Показатели	Единицы измерения	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 20)	p
Ауто-антитела к тропонину I	нг/мл	2,7 ± 0,73	0,34 ± 0,08	0,015
Ауто-антитела к альфа-актину 1	нг/мл	6,14 ± 2,876	2,54 ± 1,89	0,023
Ауто-антитела к тяжелой цепи бета-миозина	нг/мл	3.2 ± 0,306	1,46 ± 0,99	0,033

*Примечание:* p – достоверность отличий.

Table 4

**Comparative characteristics of laboratory parameters of cardiospecific autoantibodies (auto-AT) to troponin I, to alpha-actin 1, to the heavy chain of beta-myosin 7B**

Indicators	Units of measurement	Group I (n = 30)	Group II (n = 20)	p
Auto-antibodies to troponin I	ng/ml	2.7 ± 0.73	0.34 ± 0.08	0.015
Auto-antibodies to alpha-actin 1	ng/ml	6.14 ± 2.876	2.54 ± 1.89	0.023
Auto-antibodies to the beta-myosin heavy chain	ng/ml	3.2 ± 0.306	1.46 ± 0.99	0.033

*Note:* p – the reliability of the differences.

Повышение титра ауто-АТ против TnI АСТС1, МУН7В в сыворотке крови фиксируется у лиц с нарушениями ритма сердца, в том числе — предрасполагающими к ВСС, включая ишемическую, дилатационную и перипаретальную кардиомиопатию, гипертрофию, инфаркт миокарда и другие структурно-функциональные изменения.

Величина и скорость изменения концентрации уровня ауто-антител могут помочь дифференцировать донзологическую диагностику патологии сердца. Эти аспекты особенно значимы в клинической практике, в общей терапии и кардиологии для оценки выраженности аномальных процессов, нарушающих функционирование сердца (прекриптивный скрининг по терминологии принятой ВОЗ). Хотя наши наблюдения подчеркивают ограничения использования однократных измерений ауто-антител к сTnI, АСТС1, МУН7В для подтверждения диагноза кардиальной патологии необходимо последовательного тестирования и повышения или снижения уровня кардиальных антител в сыворотке крови. Исследование мультикомплексных кардиоспецифических ауто-антител требуют дальнейших исследований и проверки

в более широкой когорте пациентов с кардиоренальным синдромом.

Наши представления о явлении аутоиммунного ответа постоянно растут, согласно современному видению, экспрессия аутоантител направлена на поддержание его многоклеточности и гомеостаза. Следовательно, ее нарушение представляет интерес не только при изучении аутоиммунных заболеваний, но и для диагностики патологии миокардиальной дисфункции [16, 17].

## Выводы

Результаты исследований показали связь изменения активности кардиоспецифических ауто-АТ к белкам кардиомиоцитов (Anti-cTnI, Anti АСТС1, Anti-МУН7В) у больных с кардиальной патологией, свидетельствующих не только о системно-мембранных нарушениях (мембранопатиях), но и служат убедительным доказательством непосредственных химических изменений в кардиомиоцитах. Также установлена корреляционная аналогия между кардиомаркерами некроза и ишемии (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, миоглобин, тропонин I), хоть перечисленные показатели не выходят за пределы ре-

ференсных интервалов, но имеются отличия между группами, и аутоиммунных глобулинов (Anti-cTnI, Anti АСТС1, Anti-МҮН7В), что подтверждает ее диагностическую и практическую ценность данного лабораторного анализа.

Комплексный анализ 3-х показателей аутоиммунных антител к белкам кардиомиоцитов (сTnI, АСТС1 и МҮН7В) с помощью лабораторного метода анализа можно считать новыми «сигнальными» биомаркерами информативного показателя функционального состояния сердечной ткани, которые демонстрируют четкую реакцию на патофизиологические процессы к белкам миокарда. Они имеют обратную корреляционную связь и могут рассматриваться как лабораторный маркер повреждения миокардиальной мышцы. Сочетанный анализ показателей ауто-иммунных глобулинов против сTnI, АСТС1 и МҮН7В в крови зарекомендовал себя как чувствительный и специфичный, обладающий высокой прогностической ценностью метод диагностики. Данный комплексный анализ в будущем мог бы помочь клиницистам в принятии медицинских решений. Следовательно, дальнейшее ее изучение может стать практическим звеном в решении клинических задач и иметь диагностическую значимость.

### Библиографический список

1. Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure // *Nat Rev Cardiol*. 2016. P. 368–78. doi: 10.1038/nrcardio
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Ferranti S., Despres J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jimenez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee // *Heart Disease and Stroke. A Report From the American Heart Association. Circulation*. 2016. P. 447–454. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
3. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M., Lucci D., Marchionni N., Marini M., Campana C., Perini G., Deorsola A., Masotti G., Tavazzi L., Maggioni A.P. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure // *Am Heart J*. 2002. P. 398–405. doi: 10.1067/mhj.2002.121264
4. De Scheerder I., Vandekerckhove J., Robbrecht J., Algoed L., De Buyzere M., De Langhe J., De Schrijver G., Clement D. Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin) // *Am J Cardiol*. 1985. P. 631–633. doi:10.1016/0002-9149(85)910240
5. Tobacman LS, Cammarato A. Cardiomyopathic troponin mutations predominantly occur at its interface with actin and tropomyosin // *Journal of General Physiology*. 2021. V. 153. № 3. doi: 10.1085/jgp.202012815
6. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шубик Ю.В. Роль аутоантител против антигенов кардиомиоцитов в развитии нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти // *Вестник аритмологии*. 2019. Том 26. № 4. С. 21–31.
7. Бильченко О.В. Тропонин. Клиническое значение и интерпретация результатов лабораторных исследований // *Неотложная медицина*. 2020. С. 109–114. doi:10.22141/2224-0586.16.1.2020.196938
8. Андерсон Л. Протеомика на основе кандидатов в поиске биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний // *Журнал физиологии*. 2005. № 1. С. 23–60.
9. Chung EYM., Trinh K., Li J., Hahn S.H., Endre Z.H., Rogers N.M., Alexander S.I. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Т. 9. P. 1–11 doi: 10.3389/fcvm.2022.868658
10. Беляев Н.Г., Лёвочкина Э.Д., Батуринов В.А., Ржепаковский И.В., Абасова Т.В., Писков С.И. Динамика аутоантител к белкам кардиомиоцитов на разных этапах моделируемых мышечных нагрузок // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2022. Т. 26. № 1. С. 51–61. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-1-51-61
11. Лёвочкина Э.Д., Жерлицина Н.А. Сердечно-сосудистая система животных в условиях адаптации к интенсивным мышечным нагрузкам // *Биоразнообразие, Биоресурсы, вопросы Биотехнологии и здоровья населения Северо-Кавказского региона*. 2021. С. 190–194.
12. Murakami U., Uchida K. Contents of myofibrillar proteins in cardiac, skeletal, and smooth muscles // *Journal of Biochemistry* 2002. P. 417–425. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003238
13. Лёвочкина Э.Д., Беляев Н.Г., Котельникова Н.Ю. Динамика гормонального статуса у мужчин с риском развития сердечно-сосудистой патологии // *Наука и Просвещение*. Пенза. 2021. 155–162 с.
14. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 11. С. 4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076
15. Экеди Н.Э., Аксельрод А.С., Щекочихин Д.Ю., Тебенькова Е.С., Желанкин А.В., Стоногина Д.А., Сыркина Е.А., Терновой С.К. Современный алгоритм диагностики ишемической болезни сердца: достижения и перспективы // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019. Т. 12. № 5. С. 418–428. doi: 10.17116/kardio201912051418
16. Зайчик А.М., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная меди-



цина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. 2013. № 2. С. 3–16.

17. Лёвочкина Э.Д., Беляев Н.Г., Батулин В.А., Ржепаковский И.В., Абасова Т.В., Смышнов К.М., Писков С.И. Прогностическое значение аутоантител к белкам кардиомиоцитов в диагностике хронического физического перенапряжения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 3. С. 289–303. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-289-303

18. Карпенко Ю.И. Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катеторной абляции // Здоровье Казахстана. 2015. С. 8–13.

19. Yue Y, Castrichini M., Srivastava U. Pathogenesis of the novel autoimmune-associated long-QT syndrome // *Circulation*. 2015. № 4. P. 230–240.

20. Jaffe A.S., Babuin L., Apple F.S Biomarkers in acute cardiac disease // *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.056

21. Pinckard K., Baskin K.K., Stanford K.I. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. N 6. doi:10.3389/fcvm.2019.00069

## References

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(6):368–78. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25

2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;26;133(4): e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350

3. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure. *Heart and Vessels*. 2014;29:784–792.

4. De Scheerder I, Vandekerckhove J, Robbrecht J, Algoed L, De Buyzere M, De Langhe J, De Schrijver G, Clement D. Antibodies aggravate the development of ischemic heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;1:56(10):631–3. doi: 10.1016/0002-9149(85)91024-0

5. Tobacman LS, Cammarato A. Cardiomyopathic troponin mutations predominantly occur at its interface with actin and tropomyosin. *J Gen Physiol*. 2021; 153(3): e202012815. doi: 10.1085/jgp.202012815

6. Ryabkova VA, Churilov LP, Shubik YV. The role of autoantibodies against cardiomyocyte antigens in the development of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Bulletin of Arrhythmology*. 2019;26:4:21–31. (In Russian).

7. Bilchenko OV. Troponin. Clinical significance and interpretation of laboratory test results. *Emergency medicine*. 2020;16(1):109–114. doi:10.22141/2224-0586.16.1.2020.196938. (In Russian).

8. Anderson L. Proteomics based on candidates in the search for biomarkers of cardiovascular diseases. *Journal of Physiology*. 2005;1:23–60. (In Russian).

9. Chung EYM, Trinh K, Li J, Hahn SH, Endre ZH, Rogers NM, Alexander SI. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;20;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658

10. Belyaev NG, Lovochkina ED, Baturin VA, Rzhepakovsky IV, Abasova TV, Piskov SI. Auto-antibodies to cardiomyocyte proteins dynamics at different stages of simulated muscle loads. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(1):51–61. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-1-51-61. (In Russian).

11. Lovochkina ED, Zherlitsina NA. The cardiovascular system of animals in conditions of adaptation to intense muscular loads. *Biodiversity, Bioresources, issues of Biotechnology and public health in the North Caucasus region*. 2021;190–194. (In Russian).

12. Murakami U, Uchida K. Contents of myofibrillar proteins in cardiac, skeletal, and smooth muscles. *J Biochem*. 2002;132(3):417–25 doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a135257

13. Lyovochkina ED, Belyaev NG, Kotelnikova NY. Dynamics of hormonal status in men at risk of developing cardiovascular pathology. *Collection of articles of the International scientific and Practical Conference*. 2021:155–162. (In Russian).

14. Stable ischemic heart disease. Clinical Recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076. (In Russian).

15. Eked NE, Axelrod AS, Shchekochikhin DY, Tebenkova EC, Zhelankin AV, Stonogina DA, Syrkin EA, Ternovoy S.K. Modern algorithm for the diagnosis of coronary heart disease: achievements and prospects. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(5): 418–428. doi: 10.17116/kardio201912051418. (In Russian).

16. Zaichik AM, Poletaev AB, Churilov LP. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. *Bulletin of St. Petersburg University. Episode 11: Medicine*. 2013;2:3–16. (In Russian).

17. Lovochkina ED, Belyaev NG, Baturin VA, Rzhepakovsky IV, Abasova TV, Smyshnov KM, Piskov SI. Prognostic value of autoantibodies to cardiomyocyte proteins in the diagnosis of chronic physical overexertion. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(3):289–303. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-289-303. (In Russian).

18. Karpenko YI. Myocardial fibrosis and arrhythmias: prediction of the effect of catheter ablation. *Health of Kazakhstan*. 2015;6(37):8–13. (In Russian).

19. Yue Y, Castrichini M, Srivastava U, Fabris F, Shah K, Li Z, Qu Y, El-Sherif N, Zhou Z, January C, Hussain MM, Jiang XC, Sobie EA,

Wahren-Herlenius M, Chahine M, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Lazzarini PE, Boutjdir M. Pathogenesis of the Novel Autoimmune-Associated Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2015;28;132(4):230–40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.009800

20. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute heart diseases: present and future. *Ya.M. Journal of the American College of Cardiology*. 2006. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.056

21. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*. 2019;4;6:69. doi: 10.3389/fcvm.2019.00069

*Ответственный за переписку:* Лёвочкина Эльвира Даутовна — аспирант кафедры анатомии и физиологии медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета, Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1. E-mail: Minaeva-Elvira1990@yandex.ru. SPIN-код 6883–6480; ORCID 0000–0002–1996–0920


*Responsible for correspondence:* Levochkina Elvira Dautovna — Postgraduate student of the Department of Biomedicine and Physiology, Faculty of Medicine and Biology of the North Caucasus Federal University, 355017, Pushkin str. 1, Stavropol, Russian Federation. E-mail: Minaeva-Elvira1990@yandex.ru. ORCID 0000–0002–1996–0920

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-83-89

EDN: UKAHJP

ORIGINAL RESEARCH  
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

## Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults

Harsha Soni , Sudhanshu Kacker , Jitender Sorout , Neha Saboo  Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India  
 nehasaboo8@gmail.com

**Abstract.** *Relevance.* Maximal oxygen consumption ( $VO_{2max}$ ) is the maximum amount of oxygen an individual can breathe in and utilize it to produce energy aerobically. The global epidemic of overweight and obesity – ‘globesity’ is emerging as a public health problem in many parts of the world. Almost 30–65 % of adult urban Indians is either overweight or obese or has abdominal obesity. Recently, cardiovascular ailments are increasing in the younger generation. Low levels of cardiovascular fitness and unfavorable cardiovascular risk profiles are detected in them. Total body fatness and aerobic capacity are frequently used in association with each other and it is often implied that these parameters are strongly inter-related. Both body fatness and status aerobic fitness have been shown to be risk factors for future health outcomes. The aim of this study was to assess the correlation of cardio- respiratory fitness with body fat percentage in young adults. *Materials and Methods.* This was a pilot study conducted in a group of 100 subjects of age group 18 to 25 years. Ethical clearance was obtained from institutional ethical committee and written informed consent were taken from all subjects participated in the study. Following parameters were taken (a) anthropometric parameters, (b) body fat percentage, (c) physical activity level and (d)  $VO_{2max}$ . *Results and Discussion.* The mean  $\pm$  SD for age, height, weight, global physical activity questionnaire (GPAQ score) and  $VO_{2max}$  was found to be higher in male participants as compared to female participants while BMI was almost equal in both the genders but body fat percentage was higher in female participants. There was positive non-significant correlation of  $VO_{2max}$  with body mass index and global physical activity in female subjects but positive significant in male subjects. And moderate negative correlation between body fat percentage and  $VO_{2max}$  in male and female subjects but not significant ( $p > 0.05$ ). *Conclusion.* Body fat percentage was negatively correlated with maximum oxygenconsumption ( $VO_{2max}$ ).

**Key words:** body fat percentage, cardio- respiratory fitness, maximal oxygen consumption

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** Harsha H. — research concept, data collection; Kacker S. — Analysis of data obtained; Sorout J. — entry of the data obtained, Analysis of data obtained; Saboo N. — text writing. Each author contributed personally to the interpretation of the data and writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** Sincere thanks to all participants and technical staff for their support.

© Soni H., Kacker S., Sorout J., Saboo N., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Consent for publication.** Written voluntary consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

**Ethics approval.** Prior to starting the study RUHS College of Medical Jaipur institutional ethical committee clearance was taken.

Received 12.11.2022. Accepted 15.12.2022.

**For citation:** Soni H, Kacker S, Sorout J, Saboo N. Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):83–89. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-83-89

## Introduction

The greatest amount of oxygen that a person can inhale and use to generate ATP through aerobic means is known as maximal oxygen consumption  $VO_2\text{max}$  [1]. The amount of oxygen that can be transported from the lungs to the mitochondria to sustain oxidative ATP synthesis is finite [2]. One of the metrics used the most frequently in exercise science is  $VO_2\text{max}$  measurement. The measurement of a person's cardio respiratory capacity at a specific level of fitness and oxygen availability is one of the factors that determine how well they will function over an extended period of time [3]. Between 1980 and 2014, the prevalence of obesity on a global scale more than doubled [4]. In many countries around the world, the worldwide epidemic of overweight and obesity, or «globesity,» is becoming a hazard for public health [5]. Almost 30–65 % of adult urban Indians is either overweight or obese or has abdominal obesity [6]. Younger generations are becoming more susceptible to cardiovascular diseases recently. They are found to have low levels of cardiovascular fitness and negative cardiovascular risk profiles. It has grown to be a significant risk factor for the later onset of middle age cardiovascular problems [7]. The terms total body fatness and aerobic capacity are frequently used interchangeably, and it is frequently assumed that these two metrics are closely related. Aerobic fitness level and body fat have both been found to be risk factors for subsequent health consequences. There are very few studies on to see the effect of body fat percentage on cardio-respiratory fitness in young adult population of Rajasthan. So the aim of this study was to assess the correlation of cardio- respiratory fitness ( $VO_2\text{max}$ ) with body fat percentage in young adults.

## Material and Methods

One hundred individuals between the ages of 18 and 25 participated in this pilot study at the Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, India. Duration of study was of 6 months (from October 2019 to March 2020). Subjects were chosen as convenient sampling method for study convenience. Written informed consent was taken from all subjects who participated in the study. And the RUHS College of Medical Sciences, Jaipur institutional ethical committee granted its approval. Subjects of either sex were considered on basis of following inclusion and exclusion criteria. Apparently healthy young adults who agreed to give consent between age 18 to 25 years (students) of both sexes were included. And subjects who were not willing, suffering from hypertension, diabetes, cardio- respiratory and musculoskeletal problems were excluded.

A detailed history followed by thorough general physical and systemic examination was done including anthropometry examination (height and weight) for body mass index (BMI). BMI was calculated by using the formula  $\text{Body Mass Index} = \text{weight (Kg)}/\text{Height (m)}^2$ .

Following parameters were taken: anthropometric parameters, age, calculated from date and year of birth given by participants [8].

Body Fat Percentage was taken by using Durnin-Womersley Equation (based on four site skin fold thickness measurement) [9]. A validated skin calliper (Herpenden) was used to quantify skin fold thickness to the nearest 0.01mm. Each measurement was taken three times along the skin's natural lines, and the averages of the three values were recorded. The measurements were taken over the bare skin. The readings were

taken 4 seconds after the caliper is applied. All the four readings were added together and the sum was used to calculate body fat% with the help of Durnin-Womersley chart.

And physical activity level assessment using Global physical activity questionnaire (GPAQ) [10]. This survey seeks data on three different types of physical activity participation, or «domains,» including sedentary behavior as well as work-related or occupational physical activity, active commuting to and from destinations, and recreational physical activity during free time. The Metabolic Equivalent of Task (MET), which measures the difference between a person's working and resting metabolic rates, is used to measure how much time is spent engaging in physical activity. For the purposes of this definition, low levels of physical activity are those that total less than 600 MET minutes per week, while high levels are those that total more than 3000 MET minutes per week. The definition of insufficient physical activity is low levels of physical exercise (600 MET minutes per week). Cardio respiratory fitness ( $VO_2$ max) assessment using Gas Analyzer (Model-ml206, AD Instruments, Dunedin, New Zealand) [11]. In the morning or two to three hours after their last meal, the subjects were asked to arrive. Prior to the test, the subjects received instructions not to exercise in any way. After that, the test protocol was described and shown to them. They

were made to wear a mask which is in turn connected to the equipment via a gas mixing chamber to measure the total amount of gases inhaled and exhaled during the test. Following this, the actual test procedure was started i.e. The treadmill grade is increased by 2.5 % every minute until the subject reaches fatigue and is unable to continue the exercise, according to «The treadmill graded exercise test protocol» in which the subject is asked to walk for 3 minutes at level grade, followed by a brisk walk at self-selected speed (between 4.3 and 7.5 mph) at level grade for 3 minutes. Equipment attached to a monitor screen throughout the procedure displays constant maximum oxygen consumption values ( $VO_2$ max).

The study's results are reported as mean and «S.D.» Using an unpaired student t-test, data were compared between genders. The association was discovered using Pearson's correlation analysis. The significance level for the «p-value» calculation in the analysis was set at  $p < 0.05$  using SPSS version 16.0 (Chicago, Inc., USA).

## Results and discussion

As shown in Table 1 above, male participants' mean S.D. values for age, height, weight, GPAQ score, and  $VO_2$  max were greater than female participants' values. BMI was nearly identical in both sexes, but female participants' body fat percentage was higher.

**Distribution of mean±S.D. of different parameters male and female subjects**

**Table 1**

Parameters	Male subjects (mean ± S.D.)	Female subjects (mean ± S.D.)	t-value	p-value
Age, years	19.88 ± 1.8	19.02 ± 1.6	1.125	0.131
Height, cm	1.68 ± 0.05	1.59 ± 0.05	11.048	0.001
Weight, kg	64.26 ± 10.35	54.42 ± 9.2	4.262	0.002
BMI	21.47 ± 3.09	21.53 ± 4.7	-0.08	0.46
GPAQ score	1538.35 ± 616.2	957.85 ± 321.75	4.686	0.001
Body fat, %	14.53 ± 3.53	21.09 ± 5.4	-6.935	0.001
$VO_2$ max	46.83 ± 9.48	35.94 ± 9.8	5.618	0.001

**Note:** BMI = Body Mass Index,  $VO_2$  max = Maximum Oxygen Consumption.

Table 2

Correlation of VO<sub>2</sub> max with BMI, GPAQ and body fat% in male and female subjects

Nº	Indexes	r (male)	p-value	r (female)	p-value
1	BMI	0.269	0.02	0.18	0.32
2	GPAQ	0.368	0.04	0.33	0.07
3	Body fat, %	-0.13	0.2	-0.003	0.9

Note: BMI = Body Mass Index, GPAQ = Global Physical Activity Questionnaire, r = Correlation Coefficient.

Table 2 mentioned above shows positive non-significant correlation of VO<sub>2</sub>max with BMI and GPAQ in female subjects but positive significant in male subjects. And moderate negative correlation between body fat % and VO<sub>2</sub>max in male and female subjects but not significant ( $p > 0.05$ ).

The current cross-sectional pilot study was conducted to determine the relationship between body fat percentage and maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>max). The average age of the 100 individuals in the current study was  $19.75 \pm 1.7$  years, and the average ages of the male subjects (68) and female subjects (32) were  $19.88 \pm 1.8$  and  $19.02 \pm 1.6$  years, respectively. Male and female individuals' average heights were  $1.68 \pm 0.05$  and  $1.59 \pm 0.05$  meters, respectively. Male and female individuals' average weights were  $64.26 \pm 10.35$  kg and  $54.42 \pm 9.2$  kg, respectively. The mean BMI for the male and female subjects in the current study was  $21.47 \pm 3.09$  and  $21.53 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, respectively. This is slightly higher than the BMI of Indian healthy young male and female subjects from another study by Chhabra P. et al., and since all the participants fall into the normal weight category, there is no evidence of a significant difference between them [12]. On the other hand, BMI of females of Delhi and Manipur as studied in another study conducted by Mungreiphy N.K. et al. was same to results found in our study. Similarly BMI of males from Delhi and Manipur also equivalent to that found in our study [13]. The average GPAQ score for the study's male and female participants was respectively  $1538.35 \pm 616.2$  and  $957.85 \pm 321.75$ . It shows that most of the subjects fell into the category of physically active people. Singh A. and Purohit B.M. discovered that this age group had relatively little exercise [14]. Mean body fat % of male and female subjects was  $14.53 \pm 3.53$  and  $21.09 \pm 5.4$  respectively.

According to American Council on Exercise (ACE) female have more body fat percentage than male [15]. In the study conducted by Mungreiphy N.K. body fat % in males of Delhi was  $17.8 \pm 5.99$  which is slightly higher than that found in present study [13]. While body fat % of females in present study was higher than observed in earlier study this was  $19.6 \pm 5.66$  [13]. Both the studies support the fact that females have higher body fat % than males. Females have more fat because of physiological differences such as hormones, breasts, and sexual organs [16, 17]. Mean VO<sub>2</sub> max of male and female subjects under the study was  $46.83 \pm 9.48$  and  $35.94 \pm 9.8$  ml/kg/min respectively.

In the present study male participants were having higher VO<sub>2</sub> max level than the female participants of our study. When present data comprised with normative data of study done by Turnley J. (2018) cardio- respiratory fitness were excellent of male subjects and good of female subjects [18]. Similar findings were reported in a different Gujarat study by Shah H. et al. on a young, healthy population. In that study, the mean VO<sub>2</sub> max was  $36.12 \pm 12.05$  ml/kg/min, whereas the corresponding values for male and female subjects were  $39.5 \pm 11.28$  and  $32.74 \pm 12.82$  ml/kg/min, respectively. Observations under present were slightly higher than that found in the study by shah but the difference occurred between male and female participants were found in both the studies [19]. Body fat percentage was negatively correlated with VO<sub>2</sub>max in present study. Various studies also showed a negative correlation in VO<sub>2</sub> max and body fat percentage [20, 21]. According to the study's correlation findings, people with higher body fat percentages had considerably lower oxygen intake and consequently reduced aerobic ability.

## Conclusion

Present study results concluded that body fat percentage was negatively correlated with maximum oxygen consumption ( $VO_2$  max). Our study found that having an ideal body fat percentage is beneficial for having improved aerobic capacity.

## References / Библиографический список

1. Plowman SA, Smith DL. Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. The Cardiovascular System. p. 353.
2. Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ*. 1998;317(7168):1302–06. doi: 10.1136/bmj.317.7168.1302.
3. Levine BD.  $VO_2$ max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*. 2008; 586:25–34. doi: 10.1113/jphysiol.2007.147629
4. World Health Organization [Internet] Geneva: WHO obesity and overweight fact sheet; [accessed 2022 June 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization; Geneva: 2000. p. 253.
6. Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for Asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:163–70.
7. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes*. 2011;35:167–87. doi: 10.1038/ijo.2010.135
8. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) *Anthropometry Procedure Manual*. 2007:2–10.
9. Durnin JV, Womersley J. Body fat percentage assessed from total body density and its estimation from skin fold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutrition*. 1974; 32(1):77–79. doi: 10.1079/bjn19740060
10. World Health Organization. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide, 2018. [accessed 2022 June 25]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahU>

KEwiSj4r1opH6AhVs7TgGHeq8D8kQFnoECBoQAQ&url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F272722%2F9789241514187-eng.pdf&usg=AOvVawOrghKRuqGKVTfB3SGvic3

11. Verhs PR, Geordge JD. Submaximal treadmill exercise test to predict  $VO_2$  max in fit adults. *Measurements in physical education and exercise science*. 2007;11(2): 61–72. doi: 10.1080/10913670701294047.
12. Chhabra P, Chhabra SK. Distribution and determinants of body mass index of non-smoking adults in Delhi, India. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):294–301.
13. Mungreiphy NK, Renu MD, Tyagi KS, Kumar A, Tungdim MG. Ethnicity, obesity and health pattern among Indian population. *J Nat Sci Biol Med*. 2012;3(1):52–59. doi: 10.4103/0976-9668.95955.
14. Singh A, Purohit BM. Evaluation of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) among Healthy and Obese Health Professionals in Central India. *Baltic Journal of Health and Physical Activity*. 2011;3:34–43. doi: 10.2478/v10131-011-0004-6
15. Exercise AC. Ace Lifestyle and Weight Management Consultant Manual, The Ultimate Resource for Fitness Professionals. American Council on Exercise. 2009. p. 526. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjyovq1zLL8AhUdSmwGHWhSC4AQFnoECBQQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.acefitness.org%2Fcestore%2Fp-798-fitness-professionals-guide-to-sports-nutrition-and-weight-management.aspx&usg=AOvVaw3LMiI3LZ7tGkoj6um7BRaz>
16. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues — the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13
17. Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr Diab Rep*. 2018 Jul 30;18(9):69.
18. Turnley J.  $VO_2$ max: how can an endurance athlete use it to obtain peak performance. [accessed 2022 June 25]. Available from: <https://docplayer.net/14053031-Vo2max-how-can-an-endurance-athlete-use-it-to-obtain-peak-performance-by-jheri-turnley-b-s-hfs-abstract.htm>
19. Shah H, Prajapati T, Singh SK. Association of body mass index with  $VO_2$ max in Indian adults. *Int J Basic Appl Physiol* 2016;5:155–9. doi: 10.5455/ijppp.2021.11.01042202108022021
20. Goran M, Fields DA, Hunter GR, Herd RL, WeinsierHeymann. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *Inter J of Obesity*. 2000;24:841–48. doi: 10.1038/sj.ijo.0801241
21. Davies CTM, Godfrey S, Light M, Largeant AJ, Zeidifard E. Cardiopulmonary response to exercise in obese girls and young women. *JAP*. 1975;38:373–76. doi: 10.1152/jappl.1975.38.3.373

## Кардио-респираторная выносливость и процентное содержание жировой ткани в организме молодых людей

Х. Сони , С. Какер , Д. Сорут , Н. Сабу  

Колледж медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, г. Джайпур, Раджастан, Индия  
\*nehasaboo8@gmail.com

**Аннотация.** Актуальность. Максимальное потребление кислорода ( $VO_2$ max) — это максимальное количество кислорода, которое человек может вдохнуть и использовать для производства энергии аэробными методами. Глобальная

эпидемия избыточного веса и ожирения — «глобальность» — становится проблемой общественного здравоохранения во многих частях мира. Почти 30–65 % взрослых городских индийцев имеют избыточный вес, ожирение или абдоминальное ожирение. В последнее время сердечно-сосудистые заболевания увеличиваются в молодом поколении. У них выявляются низкий уровень сердечно-сосудистой подготовленности и неблагоприятные профили сердечно-сосудистого риска. Количество жировой ткани и аэробная способность тесно взаимосвязаны. Было показано, что как ожирение, так и аэробная физическая форма являются факторами риска. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить корреляцию сердечно-дыхательной выносливости с процентным содержанием жировой ткани в организме у молодых людей. *Материалы и методы.* Это было пилотное исследование, проведенное в группе из 100 человек в возрасте от 18 до 25 лет. Этическое разрешение было получено от этического комитета Института, и письменное информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании. Были исследованы следующие параметры: (а) антропометрические параметры, (б) процентное содержание жировой ткани в организме, (в) уровень физической активности и (г)  $VO_2\max$ . *Результаты и обсуждение.* Было обнаружено, что среднее  $\pm$  стандартное отклонение для возраста, роста, веса, опросника общей физической активности (оценка GPAQ) и  $VO_2\max$  выше у участников мужского пола по сравнению с участниками женского пола, в то время как индекс массы тела был почти одинаков для обоих полов, но процент жировой ткани в организме был выше у участниц женского пола. Выявлена положительная недостоверная корреляция  $VO_2\max$  с индексом массы тела и общей физической активностью у женщин, но положительная значимая у мужчин. Также выявлена умеренная отрицательная корреляция между процентом жира в организме и  $VO_2\max$  у мужчин и женщин, но не достоверная ( $p > 0,05$ ). *Выводы.* Процентное содержание жировой ткани в организме отрицательно коррелировало с максимальным потреблением кислорода ( $VO_2\max$ ).

**Ключевые слова:** процентное содержание жировой ткани в организме, кардио-респираторная выносливость, максимальное потребление кислорода

**Информация о финансировании.** Авторы не получали никакой финансовой поддержки для исследования и публикации данной статьи.

**Вклад авторов.** Харша Х. — концепция исследования, сбор данных; Какер С. — Анализ полученных данных; Сорут Ж. — ввод полученных данных, анализ полученных данных; Сабу Н. — написание текста. Каждый автор внес личный вклад в интерпретацию данных и написание рукописи. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета Колледжа медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, Раджастан, Джайпур, Индия.

**Благодарности.** Искренняя благодарность всем участникам и техническому персоналу за их поддержку.

**Информированное согласие на публикацию.** От пациентов было получено добровольное письменное согласие на исследование и публикацию соответствующей медицинской информации в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA — Этические принципы медицинских исследований с участием человека, 2013 г.

Поступила 12.11.2022. Принята 15.12.2022.

**Для цитирования:** Soni H., Kacker S., Sorout J., Saboo N. Cardio-respiratory fitness and body fat percentage in young adults // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 83–89. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-83-89



*Corresponding author:* Neha Saboo — MD, Ph. D., Associate Professor, Department of Physiology, Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, 302033, Pratap nagar, Jaipur, Rajasthan, India. E-mail: nehasaboo8@gmail.com

Soni H. ORCID 0000–0002–1638–7209

Kacker S. ORCID 0000–0001–8947–2036

Sorout J. ORCID 0000–0002–1510–0982

Saboo N. ORCID 0000–0002–3874–1459

Ответственный за переписку: Неха Сабу — доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии Колледжа медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, Индия, 302033, Раджастан, Джайпур, Пратапнагар. E-mail: nehasaboo8@gmail.com

Сони Х. ORCID 0000–0002–1638–7209

Какер С. ORCID 0000–0001–8947–2036

Сорут Дж. ORCID 0000–0002–1510–0982

Сабу Н. ORCID 0000–0002–3874–1459

## ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-90-100

EDN: UKMTVN


НАУЧНАЯ СТАТЬЯ  
RESEARCH ARTICLE

### Клинические особенности и факторы риска IgE-независимого атопического дерматита у детей

А. Немер<sup>1</sup>  , О.В. Жукова<sup>2</sup> , Г.П. Терещенко<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ин-клиник, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, г. Москва, Российская Федерация

 Dr.alaa.nemer@gmail.com

**Аннотация.** *Актуальность.* Атопический дерматит является заболеванием воспалительного характера, для которого характерно хроническое течение с периодами ремиссий и обострений. IgE-независимый атопический дерматит является медико-социальной проблемой современности, так как заболевание проявляется чаще всего в детском возрасте и является одной из самых частых форм дерматозов среди детской популяции. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20 %, среди взрослого населения — 2–8 %. В последнее время отмечается значительный рост атопическими заболеваниями во всем мире. *Цель исследования* — изучить особенности IgE-независимого атопического дерматита (АтД) у детей в условиях мегаполиса. *Материалы и методы.* Проведено проспективное когортное исследование, в которое был включен 451 ребенок в возрасте от 5 лет до 14 лет с диагнозом АтД, обратившийся за амбулаторной помощью в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за период 2020–2021 гг. Все родители (опекуны) дали добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию персональных данных. Обследование пациентов включало общеклинические методы, определение степени тяжести заболевания (индекс SCORAD) и лабораторное аллергологическое обследование (определение общего и 73 специфических IgE в сыворотке крови с наиболее распространенными пищевыми и аэроаллергенами). У 103 (22,8 %) детей (57 (55,3 %) мальчиков и 46 (44,7 %) девочек) результаты аллергологического исследования не подтвердили сопутствующую аллергическую сенсibilизацию. Атопический дерматит у данных детей был определен как IgE-независимый. *Результаты и обсуждение.* Предикторами развития IgE-независимого АтД были наследственная предрасположенность [отношение шансов (ОШ) 2,42; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,12–5,25], искусственное вскармливание [ОШ 4,04; 95 % ДИ 1,46–11,20], сопутствующая патология [ОШ 1,42; 95 % ДИ 0,57–3,52], поздний дебют [ОШ 1,67; 95 % ДИ 0,81–3,41]. По индексу SCORAD у большинства пациентов (75,7 %) определена средняя степень тяжести заболевания, отсутствие сезонности. Характер

© Немер А., Жукова О.В., Терещенко Г.П., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

кожных высыпаний соответствовал возрастным периодам течения АтД с преобладанием эритематозно-сквамозных форм и наличием очагов лихенификации. Впервые были показаны особенности IgE-независимого атопического дерматита у детей. Впервые показана роль факторов риска развития IgE-независимого атопического дерматита у детей. **Выводы.** IgE-независимый тип АтД может диагностироваться у каждого пятого ребенка, обратившегося с клиникой Ат Д. Изучение факторов риска позволит спрогнозировать развитие IgE-независимого типа Ат Д.

**Ключевые слова:** IgE-независимый атопический дерматит, дети, клиническая картина, факторы риска

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** Экспериментально-клиническое исследование одобрено локальным комитетом по этике РУДН, протокол № 9 заседания Комитета по этике Медицинского института РУДН от 16.06.2022.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — Все родители (или опекуны) дали добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании и обработку персональных данных.

Поступила 15.12.2022. Принята 16.01.2023.

Для цитирования: *Немер А., Жукова О.В., Терещенко Г.П.* Клинические особенности и факторы риска IgE-независимого атопического дерматита у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 90–100. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-90-100

## Clinical features and risk factors of IgE-independent atopic dermatitis in children

Alaa A.M. Nemer<sup>1</sup>  , Olga V. Zhukova<sup>2</sup> , Galina P. Tereshchenko<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>In-clinic, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

 Dr.alaa.nemer@gmail.com

**Abstract. Relevance.** Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory disease characterized by a chronic course with periods of remissions and exacerbations. IgE-independent atopic dermatitis is a medical and social problem of our time, since the disease manifests itself most often in childhood and is one of the most frequent forms of dermatoses among the pediatric population. The prevalence of atopic dermatitis among children is up to 20 %, among adults — 2–8 %. Recently, there has been a significant increase in atopic diseases worldwide. *The aim:* to study specific features of IgE-independent atopic dermatitis in children living in a metropolis. *Materials and Methods.* A prospective cohort study was conducted, which included 451 children aged 5 to 14 years with a diagnosis of AD who applied for outpatient care at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and

Cosmetology for the period 2020–2021. All parents (guardians) have given voluntary informed consent to the participation of children in the study and the publication of personal data. Examination of patients included general clinical methods, assessment of the SCORAD index and laboratory allergological examination (total and 73 specific IgE in blood serum with the most common food and aeroallergens). In 103 (22.8 %) children (57 (55.3 %) boys and 46 (44.7 %) girls), the results of the allergological analysis did not confirm concomitant allergic sensitization. Atopic dermatitis in these children was defined as IgE-independent. *Results and Discussion.* Predictors of the development of IgE-independent AD were hereditary predisposition [odds ratio (OR) 2.42; 95 % confidence interval (CI) 1.12–5.25], artificial feeding [OR 4.04; 95 % CI 1.46–11.20], comorbidities [OR 1.42; 95 % CI 0.57–3.52], late onset [OR 1.67; 95 % CI 0.81–3.41]. According to the SCORAD index, the majority of patients (75.7 %) had a moderate degree of AD and no seasonality. Features of skin rashes corresponded to the age periods of the course of AD: erythematous-squamous forms with lichenification foci prevailed. For the first time, the features of IgE-independent atopic dermatitis in children were shown. The role of risk factors for the development of IgE-independent atopic dermatitis in children has been shown for the first time. *Conclusion.* IgE-independent type of AD can be diagnosed in every fifth child with AD. The study of risk factors will allow predicting the development of this type of disease.

**Keywords:** IgE-independent atopic dermatitis, children, clinical features, risk factors

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** The authors declare no conflicts of interest.

**Ethics approval.** The experimental clinical study was approved by the local ethics committee of the RUDN University, protocol No. 9 of the meeting of the Ethics Committee of the RUDN Medical Institute, dated June 16, 2022, Moscow, Russian Federation.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication.** All parents (or guardians) gave voluntarily consent for participation of children in the study and data processing.

Received 15.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Nemer AAM, Zhukova OV, Tereshchenko GP. Clinical features and risk factors of IgE-independent atopic dermatitis in children. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(1):90–100. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-90-100

## Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, экзематозными высыпаниями на коже в сочетании с интенсивным зудом. Высокий уровень заболеваемости АтД, особенно в детской популяции, рост числа распространенных, тяжелых, часто рецидивирующих форм, сложность в достижении контроля над симптомами обуславливают актуальность и высокую медико-социальную значимость изучения механизмов развития и факторов риска АтД [1–3]. Показатели заболеваемости

АтД в г. Москве представлены официальными данными, при этом специальных эпидемиологических исследований по изучению заболеваемости IgE-зависимым и IgE-независимым АтД ранее не проводилось.

Рост заболеваемости аллергическими заболеваниями, особенно в экономически развитых странах, у жителей мегаполисов, большинство ученых единодушно связывают с промышленным прогрессом и ухудшением экологической обстановки. Распространенность аллергических заболеваний в мире достигает 40 % и занимает второе место после ожирения. Среди всех аллер-

гических заболеваний АтД находится на третьем месте по распространенности после бронхиальной астмы и аллергического ринита и является одной из самых частых дерматологических патологий не только детского возраста, но и взрослых. Заболеваемость АтД оценивается в среднем в 20–25 %, достигая значений 35–40 % в детской популяции, без значимых гендерных различий [1–2]. В Российской Федерации распространенность АтД составляет 20–24 % в детской популяции, 2–12 % среди взрослого населения и в последние годы имеет тенденцию к росту. Заболевание имеет наследственную предрасположенность, дебютирует и более активно проявляется в детском возрасте и зачастую становится первым проявлением атопического марша [4]. К факторам, повышающим вероятность развития АтД, помимо генетической предрасположенности, относятся: введение прикормов в более позднем периоде, отказ от грудного вскармливания, жизнь в городской среде, гиподинамия, повышенная масса тела, бесконтрольный прием антибиотиков в детском возрасте. Значимость многих из этих факторов в развитии АтД продолжает быть предметом обсуждений [5, 6].

Особый интерес к IgE-независимому АтД вызван не только механизмом формирования воспалительных изменений, но и тем, что лечебные мероприятия при данном варианте АтД имеют свои особенности. Ведущими механизмами в патогенезе АтД считаются дефекты барьерной функции эпидермиса и нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа при участии генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. В последние десятилетия исследования в отношении эпидемиологии, генетики и иммунологии АтД показывают существование разных патогенетических фенотипов заболевания, отличающихся иммунным профилем воспаления, вовлечением IgE-опосредованной гиперчувствительности, генными мутациями белков эпидермального барьера кожи [7, 8].

На основании наличия IgE-сенсibilизации выделяют эндогенный и экзогенный варианты АтД [9]. Так называемый экзогенный (extrinsic) или IgE-зависимый АтД характеризуется более

частыми мутациями генов эпидермальных белков, а также высоким уровнем аллерген-специфических IgE, эозинофилией и отягощенным семейным анамнезом по атопическим заболеваниям. Этот подтип АтД затрагивает до 80 % пациентов, при этом поражение кожи сочетается с респираторными и/или желудочно-кишечными аллергическими заболеваниями, реализуя концепцию атопического марша и формируя понятие атопической болезни. Для пациентов с «внутренним» (intrinsic) IgE-независимым вариантом АтД не характерны эозинофилия в сыворотке крови, IgE-сенсibilизация и развитие других атопических заболеваний. Есть мнение, что среди пациентов с IgE-независимым АтД (около 20 %) чаще встречаются лица женского пола, не имеющие в анамнезе атопических заболеваний. Относительная сохранность кожного барьера при IgE-независимом варианте АтД оказывает влияние на большую устойчивость к воздействию патологической микрофлоры, в то время как кожа при IgE-зависимом варианте АтД часто колонизируется болезнетворными микроорганизмами, вызывающими развитие вторичных осложнений [10–14].

У более чем половины больных начало АтД регистрируется на первом году жизни, при этом IgE-зависимый вариант АтД, сочетающийся с сенсibilизацией к пищевым, а в последующем, и к ингаляционным аллергенам, характеризуется более ранним началом, в возрасте 3–6 мес., и более тяжелым течением. При IgE-независимом АтД отмечается более поздний дебют заболевания — у таких пациентов первые симптомы могут развиваться в возрасте старше 5 лет [4–6, 15]. До настоящего времени эпидемиологические особенности IgE-независимого АтД, а также понимание роли системных и местных факторов в развитии воспалительного процесса остается актуальной проблемой. Кроме того, имеется ряд заболеваний аллергической природы, не зависящих от уровня IgE в крови. Такие заболевания характеризуются постепенным началом и продолжительными симптомами [16].

АтД является мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, при этом IgE-обусловленная сенсibilизация является

важным, но не обязательным механизмом развития заболевания [17, 18]. IgE-независимый тип АтД не предполагает связи кожного заболевания с воздействием аллергенов и наследственно обусловленной предрасположенности к atopическим заболеваниям [19, 20]. Изучение современного течения IgE-независимого типа АтД позволяет определить не только клинические особенности течения заболевания, но и основные провоцирующие факторы, что может иметь значение при определении алгоритма диагностики, лечения и достижения контроля над заболеванием.

**Цель исследования** — изучить особенности IgE-независимого АтД у детей в условиях мегаполиса.

### Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены дети в возрасте от 5 лет до 14 лет с диагнозом АтД, впервые обратившиеся за амбулаторной помощью в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за период 2020–2021 гг. Данная возрастная группа была определена с учетом возможности более точного определения истинной IgE-сенсibilизации и формирования естественной толерантности к некоторым пищевым аллергенам и нормализации возможных функциональных и ферментативных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей к этому возрасту, а также развития гиперчувствительности у предрасположенных к atopии пациентов.

При сплошной выборке был отобран 451 пациент в возрасте от 5 лет до 14 лет. Из них 84 (18,6 %) пациентам диагноз «atopический дерматит» был поставлен впервые. Верификация диагноза заболевания проводилась согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению atopического дерматита. Все родители (или опекуны) дали добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании и обработку персональных данных. Все пациенты проходили общеклиническое обследование, в ходе которого проводился общий осмотр, сбор анамнеза и жалоб пациентов, выявление клинических симптомов

пищевой и респираторной аллергии. Определение степени тяжести кожного процесса проводили при помощи индекса SCORAD. При значении индекса SCORAD до 20 течение АтД расценивалось как легкое, при значении индекса SCORAD в пределах 20–40 — как средней тяжести, более 40 — как тяжелое течение. Для определения связи кожного процесса с IgE-сенсibilизацией проводили аллергологическое обследование. Для этого определяли уровень общего IgE в крови и 73 специфических IgE к пищевым и аэроаллергенам. Все пациенты были проконсультированы у специалистов аллергологов-иммунологов. У 103 (22,8 %) детей (57 (55,3 %) мальчиков и 46 (44,7 %) девочек) результаты аллергологического исследования не подтвердили сопутствующую аллергическую сенсibilизацию. Atopический дерматит у данных детей был определен как IgE-независимый. В числе потенциальных факторов риска, влияющих на развитие IgE-независимого АтД, у детей фиксировали следующие показатели: мужской пол, наследственная предрасположенность, особенности вскармливания в грудном возрасте, поздний дебют заболевания, сопутствующая патология.

Статистический анализ. Объем выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. С помощью t-критерия Стьюдента проводилось сравнение количественных признаков, соответствующих условиям нормального распределения. Количественные признаки, не соответствующие условиям нормального распределения, сравнивались применением критерия Манна-Уитни. Данные считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Связь признаков оценивали при помощи корреляционного анализа с расчетом корреляции по методу Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Длительность заболевания у пациентов с IgE-независимым АтД составляла от 6 месяцев до 11 лет (средняя продолжительность  $8,4 \pm 0,9$  лет). Примерно

у половины детей (58,3 %) заболевание было диагностировано в течение первых пяти лет жизни. У 21,4 % диагноз АтД был диагностирован впервые в возрасте 5–6 лет (средний возраст  $5,3 \pm 0,8$  года).

Большинство детей-участников исследования (90,3 %) родились здоровыми и доношенными, их средняя масса при рождении составляла  $3273,8 \pm 124,2$  гр. Из 103 пациентов с IgE-независимым АтД 63 (61,2 %) являлись единственным ребенком в семье с зарегистрированным браком.

При сборе анамнеза установлено, что у 31 ребенка (30,1 %) имелся отягощенный наследственный анамнез (аллергические заболевания в анамнезе у ближайших родственников). Однако отсутствовали данные о наличии или отсутствии у них IgE-сенсibilизации, в связи с чем нет возможности оценить роль IgE в развитии Ат Д.

Результаты анализа анамнестических данных показали, что 41,7 % первые 12 месяцев жизни находились на грудном вскармливании, в то время как 7,8 % респондентов с рождения находились на смешанном вскармливании. Остальные 50,5 % детей с рождения находились на искусственном вскармливании. При этом 44,7 % детей начали посещать дошкольные образовательные учреждения в раннем возрасте (в среднем в 25,3 мес). Анализ инфекционной заболеваемости в детском возрасте показал, что 80 % детей переносили 2–5 эпизодов ОРВИ в течение года. 9,7 % детей имели в анамнезе тяжелые инфекционные заболевания, причем 44,7 % детей получали 2–3 курса антибиотикотерапии в течение года и не всегда по назначению врачей.

Характер кормления детей имеет важное значение при atopических заболеваниях. Анализ характера вскармливания детей на первом году жизни имеет важное профилактическое значение, в связи с чем нами были оценены особенности вскармливания участников исследования в первые 12 месяцев жизни.

С этой целью мы разделили всех пациентов с IgE-независимым АтД на две группы: 1 — дети с отягощенной наследственностью по atopическим заболеваниям в анамнезе; 2 — дети без отягощенного

анамнеза по atopическим заболеваниям. Полученные данные подвергли статистической обработке (табл. 1). Обе группы достоверно не отличались ни по среднему возрасту (8,3 лет), ни по распределению по полу (практически поровну). Анализ результатов показал, что в первой группе исключительно грудное вскармливание на первом году имелось реже, чем во второй группе (36,7 % и 43,1 % соответственно), при этом количество детей, получавших грудное вскармливание до 3, 6 и 9 месяцев, в обеих группах достоверно не отличалось (19,1 % и 18,2 %; 13,2 % и 14,8 %; 10,2 % и 11,5 %, соответственно) ( $p < 0.05$ ).

Дети с отягощенной наследственностью по atopическим заболеваниям реже получали исключительно грудное молоко в первом полугодии жизни, а также значительно реже продолжали его получать до 12 месяцев жизни, чем дети в группе без отягощенного наследственного анамнеза. Полученные данные противоречат современным клиническим рекомендациям по первичной профилактике atopических заболеваний. Из анамнеза установлено, что дети данной группы не получали гидролизаты. Было отмечено, что дети данной группы кроме того, что получали значительно меньше грудного молока в первый год жизни, также с большей частотой находились на смешанном кормлении.

Причинами обострений кожного процесса родители 57,3 % пациентов считали воздействие бытовых раздражителей, таких как стиральные порошки, средства для купания и другие предметы бытовой химии, антисептики для рук. Регулярно применяли эмоленды только 6 (5,8 %) пациентов. В зимнее время на использование эмолендов детьми указали 32 (31,1 %) родителей.

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта была у диагностирована 35 (33,9 %) детей, неврологическая патология (в том числе патология ЦНС) — у 13 (12,6 %), гельминтозы — у 9 (8,7 %), патология щитовидной железы — у 5 (4,8 %). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 1

**Достоверность различий характера вскармливания детей на первом году жизни в зависимости от наличия отягощенного по аллергии наследственного анамнеза**

Сравниваемый признак	Группа 1 (n=31)			Группа 2 (n=72)			Уровень значимости
	Частота, %	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	Частота, %	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	
Исключительно грудное вскармливание	36,7	31,5 %	42,5 %	43,1	40,4 %	47,6 %	0,01
Грудное вскармливание до 3 мес	19,1	15,5 %	24,7 %	18,2	16,5 %	22,3 %	0,01
Грудное вскармливание до 6 мес	13,2	8,8 %	16,4 %	14,8	8,5 %	12,9 %	0,01
Грудное вскармливание до 9 мес	10,2	6,7 %	13,7 %	11,5	7,1 %	11,3 %	0,025
Искусственное вскармливание	18,3	4,0 %	9,8 %	27,8	5,0 %	8,6 %	0,025
Смешанное вскармливание	2,2	57,8 %	68,8 %	5,6	52,0 %	59,2 %	0,01

Table 1

**Reliability of differences in the nature of feeding children in the first year of life, depending on the presence of a hereditary history aggravated by allergies**

Comparable sign	Group 1 (n=31)			Group 2 (n=72)			Significance level
	Frequency, %	DI, upperya facetsca	DI, lowerya facetsca	Chastota, %	DI, topnya facetsca	DI, lowerya facetsca	
Exclusively breastfeeding feeding	36.7	31.5 %	42.5 %	43.1	40.4 %	47.6 %	0.01
breast feeding before 3 months	19.1	15.5 %	24.7 %	18.2	16.5 %	22.3 %	0.01
breast feeding before 6 months	13.2	8.8 %	16.4 %	14.8	8.5 %	12.9 %	0.01
breast feeding before 9 months	10.2	6.7 %	13.7 %	11.5	7.1 %	11.3 %	0.025
artificial feeding	18.3	4.0 %	9.8 %	27.8	5.0 %	8.6 %	0.025
mixed feeding	2.2	57.8 %	68.8 %	5.6	52.0 %	59.2 %	0.01

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов с IgE-независимым ТД**

Показатель		Пол				Всего	
		Мальчики N = 57		Девочки N = 46			
		Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
Клинико-морфологическая форма	Эритематозно-сквамозная	35	61,4	27	58,7	62	60
	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	22	38,6	19	41,3	41	40
Характер воспалительного процесса	Острый	9	15,8	7	15,2	16	16
	Подострый	14	24,6	13	28,3	27	26
	Хронический	34	59,6	26	56,5	60	58
SCORAD	< 25	16	28,1	9	19,6	25	24,3
	25–50	41	71,9	37	80,4	78	75,7



Table 2

Clinical characteristics of patients with IgE-independent AD

Index		Gender				Total	
		boys N = 57		Girls N = 46			
		Abs	%	Abs	%	Abs	%
Clinical and morphological form	Erythematous-squamous	35	61.4	27	58.7	62	60
	Erythematous-squamous with lichenification	22	38.6	19	41.3	41	40
Character inflammatory process	Spicy	9	15.8	7	15.2	16	16
	subacute	14	24.6	13	28.3	27	26
	Chronic	34	59.6	26	56.5	60	58
SCORAD	<25	16	28.1	9	19.6	25	24.3
	25–50	41	71.9	37	80.4	78	75.7

Оценка степени тяжести заболевания у пациентов с IgE-независимым АтД проводилась согласно общепринятому высоковалидному индексу SCORAD. Большинство пациентов (78 человек или 75,7 %) имели среднетяжелое течение АтД (среднее значение индекса SCORAD  $32,7 \pm 0,8$ ), у 25 детей (24,3 %) диагностирована легкая степень АтД (среднее значение индекса SCORAD  $17,1 \pm 1,2$ ). Все дети с IgE-независимым АтД находились в стадии обострения кожного процесса, при этом обращаемость в течение года оставалась практически одинаковой, вне зависимости от сезона ( $r=0,076$ ,  $p=0,671$ ).

Распределение пациентов, обратившихся за медицинской помощью с сезонным обострением IgE-независимого АтД, приведено на рис. 1.

Однофакторный анализ показал, что дети с IgE-независимым АтД чаще были мужского пола, из семей с зарегистрированным браком и являлись единственным ребенком в семье. Результаты многофакторного анализа отражены в таблице 3.

Анализ результатов нашего исследования показал, что IgE-независимый вариант АтД встречается в 22,8 %, что незначительно превышает данные зарубежных исследований по частоте встречаемости «внутреннего» АтД и свидетельствует о том, что определение аллергической сенсibilизации к различным аллергенам является важным, однако не обязательным диагностическим критерием в комплексной диагностике АтД. У 21,3 % обследованных из группы с IgE-незави-

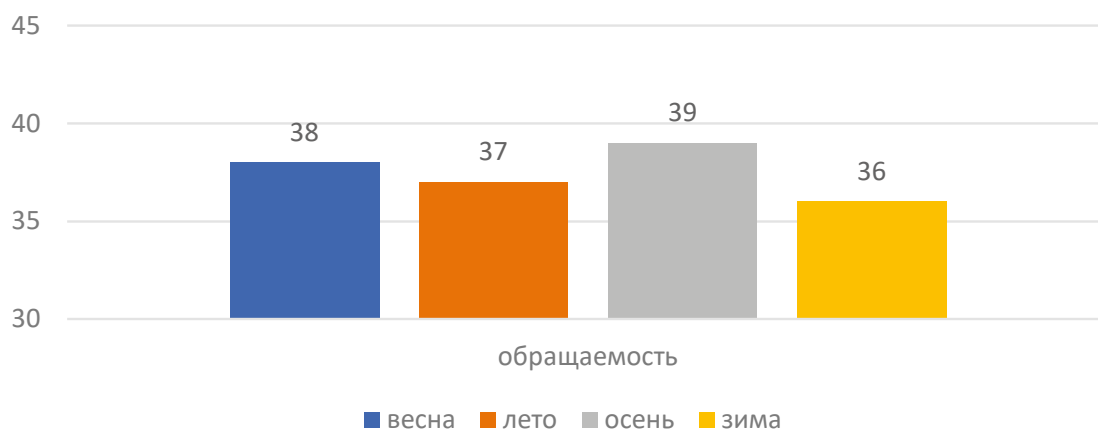


Рис. 1. Обращаемость пациентов к врачу с IgE-независимым АтД в течение года

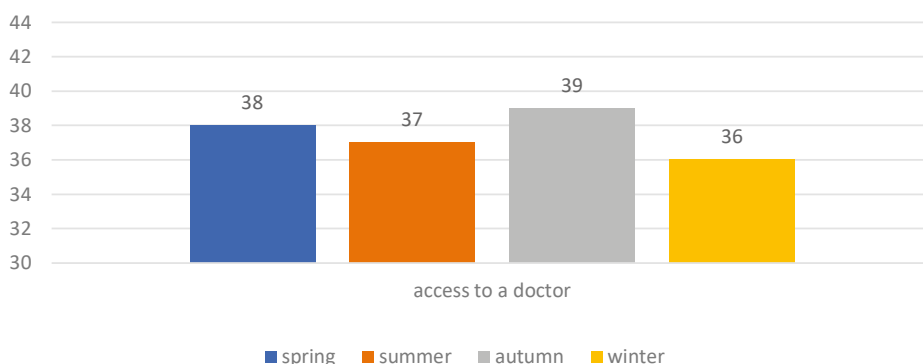


Fig. 1. Consultability of patients with Ig E – independent ATD during the year

симым АтД на момент обращения диагноз был установлен впервые, что может свидетельствовать о более позднем дебюте заболевания у этих детей. Анализ провоцирующих факторов IgE-независимого АтД подтверждает роль искусственного вскармливания как пускового механизма патологического процесса. Сопутствующие заболевания у детей с IgE-независимым АтД могут являться факторами, усугубляющими клинические проявления атопии. Особое внимание следует уделять гастродуоденальной патологии, состояниям депрессии и тревожности. Высыпания на коже у пациентов исследуемой группы характеризовались преобладанием лихеноидных форм поражения, при этом IgE-независимый и IgE-зависимый варианты АтД имели схожие клинические проявления, соответствующие возрастным характеристикам

течения АтД. Известно, что для АтД, в большинстве случаев, характерна сезонность заболевания с частыми обострениями в холодное время года, а также под воздействием сезонных аллергенов при сочетании АтД с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам. По нашим наблюдениям, обострения IgE-независимого АтД не были связаны со временем года. Мы предполагаем, что у детей имеется повышенная чувствительность кожного барьера к резким колебаниям температуры, характерным для континентального климата независимо от сезона. Кроме того, нерегулярное использование лечебной косметики, содержащей эмульгенты, при IgE-независимом АтД, также приводит к дополнительному усугублению барьерной функции.

Таблица 3

Связь развития IgE-независимого АтД с изучаемыми факторами

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	ОШ (95 % ДИ)
Мужской пол	0,610	0,395	0,123	1,84 (0,84–3,99)
Единственный ребенок в семье	-0,524	0,412	0,204	0,59 (0,26–1,33)
Искусственное вскармливание	1,397	0,520	0,007	4,04 (1,46–11,20)
Наследственная предрасположенность	0,884	0,395	0,025	2,42 (1,12–5,25)
Сопутствующая патология	0,348	0,464	0,453	1,42 (0,57–3,52)
Поздний дебют	0,510	0,365	0,162	1,67 (0,81–3,41)

Примечание: ОШ — отношение шансов.

Table 3

The relationship between the development of IgE-independent AD and the studied factors

Index	Regression coefficient	Standard error	p	OR (95 % CI)
Male	0.610	0.395	0.123	1.84 (0.84–3.99)
The only child in the family	-0.524	0.412	0.204	0.59 (0.26–1.33)
Artificial feeding	1.397	0.520	0.007	4.04 (1.46–11.20)
hereditary predisposition	0.884	0.395	0.025	2.42 (1.12–5.25)
Concomitant pathology	0.348	0.464	0.453	1.42 (0.57–3.52)
Late debut	0.510	0.365	0.162	1.67 (0.81–3.41)

Note: OR – odds ratio.

## Заклучение

Определение типов АтД с учетом наличия IgE-сенсibilизации является важным с точки зрения лечебно-диагностических мероприятий и своевременного выявления аллергенных и неаллергенных провоцирующих факторов, профилактики и лечения заболевания. IgE-независимый тип АтД может диагностироваться у каждого пятого ребенка, обратившегося с данным диагнозом. Изучение факторов риска позволит спрогнозировать развитие IgE-независимого типа АтД. Авторами впервые проведено исследование особенностей IgE-независимого атопического дерматита у детей.

## References / Библиографический список

- Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
- Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S): S65–S76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011
- Arghavan Z, Laleh S, Shahram T, Bitá H, Anna I, Mansoureh S. Clinical features of children with atopic dermatitis according to filaggrin gene variants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):162–166. doi: 10.15586/aei.v49i4.209
- Belan EB, Gavrikov AS, Kasyanova AA, Panina AA, Gutov MV, Sadchikova TL. Perinatal risk factors for atopic dermatitis in children depending on the presence of allergic diseases in the mother. *Allergology and Immunology*. 2014;15(1):41–42. (In Russian). [Белан Э.Б., Гавриков А.С., Касьянова А.А., Панина А.А., Гутов М.В., Садчикова Т.Л. Перинатальные факторы риска атопического дерматита у детей в зависимости от наличия аллергических за-

болеваний у матери // Аллергология и иммунология. 2014. Т. 15. № 1. С. 41–42].

5. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(1):21–40. doi: 10.1038/s41573-021-00266-6

6. Salimian J, Salehi Z, Ahmadi A, Emamvirdizadeh A, Davoudi SM, Karimi M, Korani M, Azimzadeh Jamalkandi S. Atopic dermatitis: molecular, cellular, and clinical aspects. *Mol Biol Rep*. 2022;49(4):3333–3348. doi: 10.1007/s11033-021-07081-7

7. Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2019–2020: Endotypes from skin barrier, ethnicity, properties of antigen, cytokine profiles, microbiome, and engagement of immune cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1451–1462. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.022

8. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

9. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010;58(1):1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008

10. Martel BC, Litman T, Hald A, Norsgaard H, Lovato P, Dyring-Andersen B, Skov L, Thestrup-Pedersen K, Skov S, Skak K, Poulsen LK. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2016;25(6):453–9. doi: 10.1111/exd.12967

11. Karimkhani C, Silverberg JI, Dellavalle RP. Defining intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis. *Dermatol Online J*. 2015;21(6):13030/qt14p8p404.

12. Hulshof L, Van't Land B, Sprikkelman AB, Garssen J. Role of Microbial Modulation in Management of Atopic Dermatitis in Children. *Nutrients*. 2017;9(8):854. doi: 10.3390/nu9080854

13. Forkel S, Cevik N, Schill T, Worm M, Mahler V, Weisshaar E, Vieluf D, Pfützner W, Löffler H, Schön MP, Geier J, Buhl T. Atopic skin diathesis rather than atopic dermatitis is associated with specific contact allergies. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(2):231–240. doi: 10.1111/ddg.14341

14. Yin H, Wang S, Gu C. Identification of Molecular Signatures in Mild Intrinsic Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Ann Dermatol*. 2020;32(2):130–140.

15. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, Farquhar K, Matthewman J, Langendam MW, Mulick A, Abuabara K, Williams HC, Spuls PI, Langan SM, Middelkamp-Hup MA. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):807–819. doi: 10.1111/jdv.18008.
16. Zaitseva YuG, Khaleva EG, Zhdanova M.V, Novik GA. Non-IgE-dependent food allergies in children. *Lechaschi Vrach.* 2018;(4):31. (In Russian). [Зайцева Ю.О., Халева Е.Г., Жданова М.В., Новик Г.А. Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей. Лечащий врач. 2018;4:31–33.].
17. Finkelman FD. Identification of IgE as the Allergy-Associated Ig Isotype. *J Immunol.* 2017;198(1):3–4. doi: 10.4049/jimmunol.1601893.
18. Thijs JL, Knipping K, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, de Bruin-Weller MS, Hijnen DJ. Immunoglobulin free light chains in adult atopic dermatitis patients do not correlate with disease severity. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:44. doi: 10.1186/s13601-016-0132-9
19. Martins T, Bandhauer M, Bunker A. New childhood and adult reference intervals for total Ig E.J. *Allergy Clin. Immunol.* 2014;133:589–591.
20. Shade K-TC, Conroy ME, Washburn N. Sialylation of immunoglobulin E is a determinant of allergic pathogenicity. *Nature.* 2020;582(7811):265–270.

Ответственный за переписку: Алаа А.М. Немер — врач-дерматовенеролог, Ин-клиник, Российская Федерация, 127273, г. Москва, ул. Олонецкая, д. 4. E-mail: dr.alaa.nemer@gmail.com

Немер А.А.М. ORCID 0000–0002–0909–482X

Жукова О.В. SPIN-код 9138–0313; ORCID 0000–0001–5723–6573

Терещенко Г.П. ORCID 0000–0001–9643–0440

Corresponding author: Alaa A.M. Nemer — Dermatologist, In-clinic, 127273, Olonetskaya Str, 4, Moscow, Russian Federation. E-mail: dr.alaa.nemer@gmail.com

Nemer A.A.M. ORCID 0000–0002–0909–482X

Zhukova O.V. ORCID 0000–0001–5723–6573

Tereshchenko G.P. ORCID 0000–0001–9643–0440




## СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-101-109  
EDN: UKSOQT

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
LITERATURE REVIEW

### Адаптационные возможности языка при использовании ортодонтических аппаратов

М.Б. Васильева , Н.А. Гусейнов  

Стоматологическая клиника «Центр современной стоматологии», г. Москва, Российская Федерация  
 [nid.gus@mail.ru](mailto:nid.gus@mail.ru)

**Аннотация.** Известно, что с 1965 года по сей день большинство зубочелюстных деформаций связаны с вредными привычками, такими как сосание пальца, высовывание языка и так далее. По мнению авторов, высовывание языка является нормальным явлением у новорожденных, у которых язык лежит между десневыми подушечками, а нижняя челюсть стабилизируется мимическими мышцами во время глотания. С прорезыванием временных зубов данное физиологическое явление исчезает. Авторы указали что, существуют такие понятия, как «простое выталкивание языка» и «сложное выталкивание языка». Первое касается выталкиваний при открытом прикусе. Второе наблюдается у детей с открытым прикусом, а также с осложнениями дыхания и/или с хроническими заболеваниями носоглотки в анамнезе. Акт глотания в физиологическом понимании подразделяется на 3 этапа: ротовой, глоточный и пищеводный. Каждый этап характеризуется разными положениями языка в полости рта. Ортодонтическое аппаратное лечение таких пациентов нацелено на устранение данных привычек, а также исправление прикуса. Было проведено множество исследований, нацеленных на изучение выталкивания языка при инфантильном глотании, а также при различных деформациях прикуса, авторы выявили, что у данных исследований имеются недостатки. У каждого пациента форма, размер, а также траектория движений может различаться в силу анатомических особенностей (короткая уздечка языка). Авторы рассмотрели такие понятия, как адаптационная способность языка при инфантильном глотании, а также его траектория движений при применении различных методов аппаратного лечения; различные ортодонтические устройства для лечения нарушений положений языка; описали их составляющие и их цели. Рассмотрены действующая классификация и основные характеристики данного патологического состояния, а также связь с зубочелюстной системой. Сделан вывод о существовании нескольких направлений в лечении инфантильного глотания. Одним из таких направлений является аппаратное лечение в виде применения пластин с заслонкой для языка.

**Ключевые слова:** зубочелюстные деформации, открытый прикус, инфантильное глотание, выталкивание языка  
**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

© Васильева М.Б., Гусейнов Н.А., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Вклад авторов.** Васильева М.Б. — написание текста обзора, написание заключения; Н.А. Гусейнов — сбор литературы, анализ литературы, отбор источников, написание текста обзора. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию** — неприменимо.


Поступила 09.12.2022. Принята 16.01.2023.

**Для цитирования:** Васильева М.Б., Гусейнов Н.А. Адаптационные возможности языка при использовании ортодонтических аппаратов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 101–109. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-101-109

## Adaptability of the tongue during orthodontic apparatus treatment

Maria B. Vasilyeva , Nidjat A. Guseynov  

Dental Clinic «Center for Modern Dentistry», Moscow, Russian Federation

 nid.gus@mail.ru

**Abstract.** To date, most dentoalveolar deformities are associated with bad habits such as thumb sucking, tongue sticking out, and so on. According to the authors, protrusion of the tongue is normal in newborns, in which the tongue lies between the gingival pads, and the lower jaw is stabilized by the facial muscles during swallowing. With the eruption of temporary teeth, this physiological phenomenon disappears. The authors pointed out that there are such concepts as «simple tongue push» and «complex tongue push». The first relates to open bite push-outs. The second is observed in children with an open bite, as well as with respiratory complications and / or with a history of chronic diseases of the nasopharynx. The act of swallowing in the physiological sense is divided into 3 stages: oral, pharyngeal and esophageal. Each stage is characterized by different positions of the tongue in the oral cavity. Orthodontic hardware treatment of such patients is aimed at eliminating these habits, as well as correcting the bite. Although many studies have been conducted since 1965, to this day, aimed at studying the tongue protrusion in infantile swallowing, as well as in various malocclusion deformities, the authors found that these studies have shortcomings. For each patient, the shape, size, as well as the trajectory of movements may vary due to anatomical features (short frenulum of the tongue). In this review article, the authors consider such concepts as the adaptive ability of the tongue during infantile swallowing, as well as its trajectory of movements when using various methods of hardware treatment; various orthodontic devices for the treatment of tongue misalignments, their components and their purposes are described. The current classification, main characteristics of this pathological condition and its connection with the dentoalveolar system are considered. Based on the study, it can be concluded that there are several directions in the treatment of infantile swallowing. One of these areas is hardware treatment in the form of the use of plates with a flap for the tongue.

**Keywords:** dentition, open bite, infantile swallowing, tongue thrust

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** Vasilyeva M.B. — writing the text of the review, writing the conclusion; Guseynov N.A. — collection of literature, analysis of literature, selection of sources, writing the text of the review. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication** — not applicable.

Received 09.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Vasilyeva MB, Guseynov NA. Adaptability of the tongue during orthodontic apparatus treatment. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):101–109. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-101-109

## Введение

Вредные привычки, такие как сосание пальца и выталкивание языка, играют важную роль в возникновении аномалий прикуса, асимметрии и искажения лица [1]. Инфантильное глотание — это термин, описывающий характер глотания, при котором человек прижимает язык к зубам или между ними. Существуют и другие названия данного состояния: девиантное глотание, обратное глотание, извращенное глотание, оральное миофункциональное расстройство, висцеральное глотание, младенческое глотание и аномальное глотание. Впервые в научной литературе использовал данный термин Tulley W.J. в 1969 году. Он определяет данный термин как «движение кончика языка вперед между верхними и нижними передними зубами, для прикосновения с нижней губой во время глотания» [2].

Высовывание языка является нормальным явлением у новорожденных, у которых язык лежит между десневыми подушечками, а нижняя челюсть стабилизируется мимическими мышцами во время глотания. С прорезыванием временных зубов данное физиологическое явление исчезает. В норме, с прорезыванием временных зубов, при глотании

язык располагается к небу, позади резцов верхней челюсти, отсутствует спазм мышц губ и щек [3, 4]. Переходный характер глотания наблюдается при смешанном прикусе, когда некоторые временные зубы удалены, а постоянные еще не прорезались. Чаще всего открытый прикус формируется по причине вредных привычек сосания пальца, когда язык выдвигается вперед. Существуют понятия «простое выталкивание языка» и «сложное выталкивание языка». Первое касается выталкиваний при открытом прикусе. Второй наблюдается у детей с открытым прикусом, а также с осложнениями дыхания и/или с хроническими заболеваниями носоглотки в анамнезе [3, 5].

На сегодняшний день существует несколько направлений в лечении инфантильного глотания и нарушений положений языка. Одним из таких направлений является аппаратное лечение в виде применения пластин с заслонкой для языка [6–9].

В нашей обзорной статье будут рассмотрены основные аппаратные методы лечения нарушений положений языка, в частности при инфантильном типе глотания.

## Классификация и этиология нарушений положения языка

### Виды нарушений положений языка:

1. Физиологическое: нормальное выталкивание языка в младенчестве.
2. Привычное: инфантильное глотание по привычке даже после исправления неправильного прикуса.
3. Функциональное: адаптивное поведение, выработанное для достижения замкнутости полости рта, его можно отнести к функциональным.
4. Анатомическое: увеличенный язык может иметь переднее положение [10, 11].

### Этиология

Fletcher предложил следующие причины нарушений положения языка:

1. Генетический или наследственный фактор: специфичные анатомические или нервно-мышечные изменения в орофациальной области, которые могут приводить к нарушению положения языка.
2. Приобретенное поведение (привычка): высывание языка можно приобрести как привычку [12–14].

Приведем некоторые из предрасполагающих факторов, которые могут привести к высыванию языка:

1. Неправильное кормление из бутылочки.
2. Длительное сосание пальца.
3. Длительное поражение миндалин и верхних дыхательных путей инфекционным патогеном.
4. Длительная болезненность десен при различных физиологических и патологических состояниях полости рта.

На сегодняшний день актуальна классификация нарушений положения языка James A. и Holt J. (табл. 1) [10–12, 15]. Она учитывает зубо-альвеолярные деформации, вызванные нарушениями положения языка. Также существует классификация в виде простых и осложненных нарушений положения языка.

## Функционально-адаптивные изменения движений языка при его неправильном положении и аппаратном лечении

Ранее существовало мнение, что выталкивание языка вперед является адаптивным физиологическим процессом, который нацелен на достижение закрытия промежутка между передними зубами у пациентов с открытым прикусом [16–20]. Также Proffit R.W. [20] предположил, что исправление прикуса, а именно ангуляция протрузированных фронтальных зубов, должно вызывать изменение в акте глотания. Cleall J.F. наблюдал за движениями языка у пациентов, носящих ортодонтические аппараты с небной заслонкой для языка, во время глотания при помощи кинофлюорографии [18]. Он сообщил, что небная заслонка для языка располагает язык в более заднем и более высоком положении. Однако статистических данных он не предоставил. Использование кинорентгенографии в таких исследованиях сомнительно из-за радиационного воздействия. В последнее время для оценки состояния органов полости рта стала доступна динамическая магнитно-резонансная томография (ДМРТ) [21–23]. Сообщалось, что по сравнению с видеофлюорографией высокоскоростная кинетическая МРТ обеспечивает прямую визуализацию мягких тканей в реальном времени [24]. В исследовании Akin E. [25] оценивали движения языка у лиц с открытым прикусом во время глотания с помощью ДМРТ в режиме сбалансированного турбо-полевого эха. Данный метод оценки направлен на анализ первоначальных эффектов языковой заслонки на движения языка у пациентов с открытым прикусом.

Однако ДМРТ имеет ограничение в качестве диагностического инструмента для исследования глотания в физиологических условиях, потому что обследование проводится, когда испытуемые находятся в положении лежа на спине [22]. Сообщалось, что изменение положения головы изменяет размер щели глотки и направление потока пищевого комка [24]. Точно так же Cleall J.F. [18] предположил, что языко-глоточные мышцы в покое и во время глотания хорошо адаптировались к изменениям сенсорных раздражителей, вызванных введением языковой заслонки.



Таблица 1

## Классификация выталкивания языка James и Holt [10]

Тип I	Не деформирующее выталкивание языка
Тип II	Деформирующее переднее выталкивание языка Подгруппа 1: передний открытый прикус Подгруппа 2: ассоциирован с отсутствием передних зубов Подгруппа 3: ассоциирован с задним перекрестным прикусом
Тип III	Деформирующее боковое выталкивание языка Подгруппа 1: задний открытый прикус Подгруппа 2: задний перекрестный прикус Подгруппа 3: глубокий прикус
Тип IV	Деформирующее выталкивание языка в переднем и боковом отделах Подгруппа 1: передний и задний открытый прикус Подгруппа 2: протрузия передних зубов Подгруппа 3: задний перекрестный прикус.

Table 1

## Tongue thrust classification James и Holt [10]

Type 1	Nondeforming Tongue Thrust
Type 2	Deforming Anterior Tongue Thrust Subgroup 1 – Anterior Open Bite Subgroup 2 – Associated procombency of Anterior Teeth Subgroup 3 – Associated Posterior Crossbite
Type 3	Deforming Lateral Tongue Thrust Subgroup 1 – Posterior Open Bite Subgroup 2 – Posterior Crossbite Subgroup 3 – Deep Overbite
Type 4	Deforming Anterior and Lateral Tongue Thrust Subgroup 1 – Anterior and Posterior Open Bite Subgroup 2 – Associated procombency of Anterior Teeth Subgroup 3 – Associated Posterior Crossbite

Акт глотания в физиологическом понимании подразделяется на 3 этапа: 1) ротовой, 2) глоточный и 3) пищеводный [18]. Каждый этап характеризуется разными положениями языка в полости рта [26]. Cleall J.F. сообщил, что языковая заслонка ограничивает движение языка спереди и влияет на то, чтобы во время глотания кончик языка функционировал больше кзади [18]. Suozzo G.S. и Bowman D.C. предложили смещать кончик языка кзади и книзу при использовании заслонки для языка [26]. По мнению нескольких предыдущих авторов, кончик языка смещается кзади при использовании заслонки для языка, по сравнению с пациентами, без использования данного ортодонтического инструмента [18, 26]. Также известно, что кончик языка располагается кзади у пациентов с заслонкой на 1 и 3 этапах глотания. По мнению автора, данный вывод был ожидаем, так как заслонка была расположена за верхними

резцами. С другой стороны, на 2-м этапе акта глотания не выявлено существенных различий между пациентами с языковой заслонкой или без [18, 26, 27]. Данный факт предсказуем, так как на 2 этапе глотания кончик языка смещается кзади по сравнению с 1 этапом [25]. Также было выявлено, что для компенсации заднего положения кончика языка (вызванное языковой заслонкой) произошли адаптивные изменения в передней и средней частях спинки языка [25]. Передняя часть спинки языка была в нижнем положении при применении заслонки по сравнению с контрольной группой (без заслонки) на 3 этапе глотания.

Инфантильное глотание является одним из связующих физиологических процессов, которое влияет на положение языка. Как было выше указано в классификации James A. и Holt J., оно может нести агрессивный характер. В дальнейшем в данной работе будут продемонстрированы ортодонтические

аппараты, нацеленные на терапию нарушений положения языка, в частности при инфантильном глотании.

### Аппаратные ортодонтические методы лечения выталкивания языка

Лечение нарушений положения языка чаще всего направлено на исправление челюстно-лицевых деформаций, а прежде всего на избавление от вредной привычки. На сегодняшний день существует несколько направлений в терапии нарушений положения языка, как причины неправильного прикуса. Одна из них — использование ортодонтических съемных аппаратов с заслонкой для языка, а также шипами [28]. Устройства с заслонкой языка наиболее эффективны при нарушениях, связанных с нарушениями положения языка, в частности при инфантильном глотании [29]. Данная заслонка вызывает изменение положения языка в состоянии покоя, тем самым позволяя прорезываться зубам в правильном направлении, предотвращая образование открытого прикуса [30]. Большинству пациентов трудно адаптироваться под данный вид аппаратов. Однако это сугубо индивидуально и варьирует с адаптационными возможностями языка [31].

Съемные ортодонтические аппараты могут быть изготовлены и использованы с целью ограничения движений языка вперед во время глотания с целью переобучения функционирования языка в более заднее верхнее положение [32]. Все виды приспособлений для торможения привычки выталкивания языка имеют какую-либо физическую преграду резким движениям языка вперед во время глотания. Эти приборы, как правило, заставляют язык направляться вниз и назад во время глотания. Шипы, расположенные небно, ограждают язык во время выталкивания. Данные аппараты направляют язык так, чтобы спинка языка приближалась к своду неба и кончик языка касался небных складок во время глотания. В результате язык расплзается в стороны и оказывает давление на верхнюю часть аппарата, предотвращая сужение.

Различные модификации *apparata* Hawley можно использовать для лечения выталкивания языка. Он имеет активную губную дужку, фиксирующие кламмера, заслонку или шипы, располагающиеся кзади от верхних передних зубов. Заслонка служит преградой для языка. Шипы должны быть согнуты таким образом, чтобы при ношении не сдавливали нижние передние язычные складки. Активация губной дуги позволяет устранить протрузионное положение передних резцов. Базис следует обрезать от края десны на верхней челюсти до границы будущего положения центральных резцов, чтобы резцы могли наклоняться небно. Лечение данным съемным аппаратом может занять от 6 месяцев [33]. Существуют также *несъемные аппараты* для терапии выталкивания языка. Кольца устанавливаются на первые постоянные моляры и 0,040-дюймовая U-образная проволока из нержавеющей стали соединяют эти кольца. После изготовления базисной проволоки к ней можно припаять заслонку для языка. В зависимости от тяжести открытого прикуса 6–12 месяцев может потребоваться для автономного исправления неправильного прикуса. Заслонка для языка отгораживает язык от зубоальвеолярных структур. Таким образом, данные аппараты создают новое нервно-мышечное поведение. Заслонки для языка могут быть изготовлены вместе с устройствами для расширения, такие как Quad helix, аппарат с расширяющим винтом, для суженой верхней челюсти [34, 35].

У молодых пациентов, у которых открытый прикус связан с привычкой сосания пальцев, самопроизвольно возвращается в нормальный прикус естественным образом после прекращения привычки. Пассивные ортодонтические аппараты, такие как аппарат Nauyake, могут помочь избавиться от привычки сосать палец и ускоряют самопроизвольное улучшение [36].

Некоторые авторы для лечения открытого прикуса рекомендуют использовать Clark Twinblock в качестве функционального устройства выбора в сочетании с головным убором с высоким натяжением. Этот съемный функциональный аппарат имеет две накусочные пластины, верхнюю и нижнюю,

которые вместе формируют переднее положение нижней челюсти. В случаях открытого прикуса класса II, где используется Twinblock в сочетании с высоконатяжным головным убором, верхнее приспособление имеет расширительный винт для расширения верхней челюсти [37].

Открытый прикус-бионатор представляет собой съемный аппарат с задними прикусными пластинами, препятствующими экструзии жевательных зубов. Акриловая часть простирается от нижней челюсти к верхней по типу язычного щита; губная дуга расположена на высоте правильного смыкания губ. Defraia E. и др. обследовали 20 пациентов, носящих бионатор, и сравнили с контрольной группой без лечения. В исследуемой группе наблюдался значительно меньший угол небной плоскости и нижнечелюстной плоскости ( $-1,9^\circ$ ) и большая высота прикуса (+ 1,5 мм). Авторы пришли к выводу, что раннее лечение бионатором при открытом прикусе приводит к уменьшению межчелюстных расхождений [38].

Френкеля 4 рекомендуется в тех случаях, когда открытый прикус происходит частично из-за неправильной поструральной активности орофациальной мускулатуры. Это съемный функциональный аппарат, который работает за счет вертикальной экструзии верхних и нижних резцов и ретракции верхних резцов. У некоторых авторов продемонстрировано, что износ аппарата Франкеля 4 может изменить ротацию нижней челюсти. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное Erbay E. и др., оценивали влияние регулятора функции Френкеля для лечения скелетных типов открытого прикуса. Авторы показали, что при использовании данного аппарата возможен рост нижней челюсти в вверх и вперед [37, 39, 40].

## Выводы

Модификации различных аппаратов, разработанные авторами исследованных научных публикаций, позволяют проводить комплексную терапию пациентов с патологическим выталкиванием языка, а также проводить лечение сопутствующих проблем касательно прикуса. В ортодонтии есть ряд инстру-

ментов для лечения открытого прикуса, а также выталкивания языка, в частности при инфантильном глотании. Несмотря на большое количество неинвазивных методов лечения инфантильного глотания и выталкивания языка, например миофациальные тренировки, преимущество применения ортодонтических аппаратов неоспоримо.

Несмотря на то, что было проведено множество исследований с 1965 г. по сей день, нацеленных на изучение выталкивания языка при инфантильном глотании, а также при различных деформациях прикуса у данных исследований имеются недостатки. В работе Cleall J.F. для мониторинга языка при стадиях акта глотания был использован ДМРТ, что полезно с точки зрения наблюдения мягкотканного органа в реальном времени, однако автор отметил, что исследования проводились лежа. Данный факт говорит о погрешности, а также научной недостоверности вышеуказанного метода мониторинга. С другой стороны, использование рентгенологических методов, при которых будет проводиться мониторинг языка, будет не достоверно в силу не настолько сильной ретгеноконтрастности языка, а также инвазивно для пациента. Хотелось бы отметить, что при любых вышеуказанных методах авторы не учитывали изначальную позицию локализации языка при глотании, так называемую инициальную позицию языка. У каждого пациента форма, размер, а также траектория движений может различаться в силу анатомических особенностей (короткая уздечка языка).

Данная обзорная статья была нацелена на обобщение научной информации касательно адаптационных возможностей и изменений при ортодонтическом лечении у пациентов с нарушениями положения языка. Необходимо провести дальнейшие более достоверные клинические исследования, которые будут демонстрировать движения языка во время применения различных методов аппаратного лечения нарушений положения языка, а также разработать ортодонтический аппарат, позволяющий более предсказуемо проводить лечение в кратчайшие адаптационные сроки.

## References / Библиографический список

- Meka BP, Suryadevara S. A simplified method of fabricating a habit breaking appliance. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(1): ZH01. doi:10.7860/JCDR/2015/11581.5405
- Tulley WJ. A critical appraisal of tongue-thrusting. *Am J Orthod.* 1969;55(6):640–650. doi:10.1016/0002-9416(69)90040-22
- Mangold AR, Torgerson RR, Rogers RS 3rd. Diseases of the tongue. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):458–469. doi:10.1016/j.clinidmatol.2016.02.018
- Kühn D, Miller S, Schwemmle C, Jungheim M, Ptok M. Frühkindliches Schlucken [Infantile swallowing]. *Laryngorhinootologie.* 2014;93(4):231–236. doi:10.1055/s-0033-1355374
- Becelli R, De Sanctis C, Matarazzo G. Infantile swallowing: surgical meaning. *Clin Ter.* 2019;170(3): e174-e176. doi:10.7417/CT.2019.2128
- Saccomanno S, Antonini G, D'Alatri L, D'Angeloantonio M, Fiorita A, Deli R. Case report of patients treated with an orthodontic and myofunctional protocol. *Eur J Paediatr Dent.* 2014;15(2 Suppl):184–186.
- Gil H, Fougeront N. Treatment of tongue dysfunction: rehabilitation for prescribers practice. *J Dentofacial Anom Orthod.* 2018;21(4):504. doi: 10.1051/odfen/2018137
- Kosyрева TF, Belfer ML, Syomnyy dvuchelyustnoy silikonovyy ortodonticheskiy apparat. Patent RF, no. 2018121085, 2018. [Патент на полезную модель № 185388 U1 Российская Федерация, МПК А61С 7/00. Съёмный двучелюстной силиконовый ортодонтический аппарат: № 2018121085; заявл. 07.06.2018; опубл. 03.12.2018 / Т.Ф. Косырева, М.Л. Бельфер].
- Klammt G. Der offene Aktivator [The open activator]. *Dtsch Stomatol.* 1955;5(6):322–327.
10. Brauer JS, Holt TV. Tongue Thrust Classification. *Angle Orthod.* 1965;35:106–112. doi:10.1043/0003-3219(1965)035<010: TTC>2.0.CO;2
- Maguire JA. The evaluation and treatment of pediatric oral habits. *Dent Clin North Am.* 2000 Jul;44(3):659–69.
- Pannbacker J. Speech. Comment on Hanson's «Tongue Thrust: A Point of View». *Hear Disord.* 1976;41:55.
- Fink FS. The tongue, the lingometer, and the role of accommodation in occlusion. *Angle Orthod.* 1986;56(3):225–233. doi:10.1043/0003-3219(1986)056<0225: TTTLAT>2.0.CO;2
- Weiss CE. A directional change in tongue thrust. *Br J Disord Commun.* 1972;7(2):131–134. doi:10.3109/13682827209011565
- Peng CL. Comparison of tongue functions between mature and tongue-thrust swallowing — an ultrasound investigation. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;125(5): 562–570. doi:10.1016/j.ajodo.2003.06.003
- Subtelny JD, Sakuda M. Open-bite: diagnosis and treatment. *Am J Orthod.* 1964;50:37–58.
- Fujiki T, Takano-Yamamoto T, Noguchi H, Yamashiro T, Guan G, Tanimoto K. A cineradiographic study of deglutitive tongue movement and nasopharyngeal closure in patients with anterior open bite. *Angle Orthod.* 2000;70:284–289.
- Cleall JF. Deglutition: a study of form and function. *Am J Orthod.* 1965;51:566–591.
- Subtelny JD. Malocclusions, orthodontic corrections and orofacial muscle adaptation. *Angle Orthod.* 1970;3:170–201.
- Proffit RW. Contemporary Orthodontics. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby; 2000:135–137.
- Foucart JM, Carpentier P, Pajoni D, Rabischong P, Pharaboz C. Kinetic magnetic resonance imaging analysis of swallowing: a new approach to pharyngeal function. *Surg Radiol Anat.* 1998;20:53–55.
- Anagnostara A, Stoeckli S, Weber OM, Kollias SS. Evaluation of the anatomical and functional properties of deglutition with various kinetic high-speed MRI sequences. *J Magn Reson Imaging.* 2001;14:194–199.
- Logemann JA. Upper digestive tract anatomy and physiology. In: Bailey BJ, ed. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology.* 1993; 1: 485–491.
- Hartl DM, Albitzer M, Kolb F, Lubinski B, Sigal R. Morphologic parameters of normal swallowing events using single-shot fast spin echo dynamic MRI. *Dysphagia.* 2003;18:255–262.
- Akin E, Sayin MO, Karavaş S, Bulakbaşı N. Real-time balanced turbo field echo cine-magnetic resonance imaging evaluation of tongue movements during deglutition in subjects with anterior open bite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(1):24–28. doi:10.1016/j.ajodo.2005.10.002
- Cuozzo GS, Bowman DC. Hyoid positioning during deglutition following forced positioning of the tongue. *Am J Orthod.* 1975;68:564–570.
- Nayak M, Patil SDS, Kakanur M, More SA, Kumar SR, Thakur R. Effects of Habit-Breaking Appliances on Tongue Movements during Deglutition in Children with Tongue Thrust Swallowing using Ultrasonography — A Pilot Study. *Contemp Clin Dent.* 2020;11(4):350–355. doi:10.4103/ccd.ccd\_415\_19
- Singaraju GS, Kumar C. Tongue thrust habit — a review. *Annals Essence Dentistry.* 2009;1:14–23.
- Zhao W, Chen Y, Kyung HM, Xu JS. Effectiveness of Tongue Crib Combination Treating Severe Skeletal Angle Class III Malocclusion in Mixed Dentition. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020;13(6):668–676. doi:10.5005/jp-journals-10005-1855
- Matsumoto MA, Romano FL, Ferreira JT, Valério RA. Open bite: diagnosis, treatment and stability. *Braz Dent J.* 2012;23(6):768–778. doi:10.1590/s0103-64402012000600024
- Sayin MO, Akin E, Karavaş S, Bulakbaşı N. Initial effects of the tongue crib on tongue movements during deglutition: a Cine-Magnetic resonance imaging study. *Angle Orthod.* 2006;76(3):400–405. doi:10.1043/0003-3219(2006)076[0400: IEOTTC]2.0.CO;2
- Caruso S, Nota A, Darvizeh A, Severino M, Gatto R, Tecco S. Poor oral habits and malocclusions after usage of orthodontic pacifiers: an observational study on 3–5 years old children. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):294. doi:10.1186/s12887-019-1668-3
- Vaugeois M. «L'apparecchio di Hawley» [Hawley's apparatus]. *Dental Cadmos.* 1967;35(9):1213–22.
- Birnie DJ, McNamara TG. The quadhelix appliance. *Br J Orthod.* 1980;7(3):115–120. doi:10.1179/bjo.7.3.115
- Mehta S, Wang D, Kuo CL. Long-term effects of mini-screw-assisted rapid palatal expansion on airway. *Angle Orthod.* 2021;91(2):195–205. doi:10.2319/062520-586.1
- Moore NL. Suffer the little children: fixed intraoral habit appliances for treating childhood thumbsucking habits: a critical review of the literature. *Int J Orofacial Myology.* 2002;28:6–38.

37. Ali B, Shaikh A, Fida M. Effect of Clark's twin-block appliance (CTB) and non-extraction fixed mechano-therapy on the pharyngeal dimensions of growing children. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(6):82–88. doi:10.1590/2177-6709.20.6.082-088.oar
38. Defraia E, Marinelli A, Baroni G, Franchi L, Baccetti T. Early orthodontic treatment of skeletal open-bite malocclusion with the open-bite bionator: a cephalometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;132(5):595–598. doi:10.1016/j.ajodo.2005.12.035
39. Erbay E, Uğur T, Ulgen M. The effects of Frankel's function regulator (FR-4) therapy on the treatment of Angle Class I skeletal anterior open bite malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995;108(1):9–21. doi:10.1016/s0889-5406(95)70061-7
40. Shah SS, Nankar MY, Bendgude VD, Shetty BR. Orofacial Myofunctional Therapy in Tongue Thrust Habit: A Narrative Review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2021;14(2):298–303. doi:10.5005/jp-journals-10005-1926

*Ответственный за переписку:* Гусейнов Ниджат Айдын оглы — врач-стоматолог хирург, Центр Современной Стоматологии, Российская Федерация, 119526, г. Москва, ул. Проспект Вернадского 105, к. 4. E-mail: nid.gus@mail.ru  
Гусейнов Н.А. SPIN-код 9417–7948; ORCID 0000–0001–7160–2023  
Васильева М.Б. SPIN-код 3002–3167; ORCID 0000–0002–4483–5275

*Corresponding author:* Guseynov Nijat Aydin oglu — dentist surgeon, Center for Modern Dentistry, 119526, Prospekt Vernadskogo, 105, k. 4, Moscow, Russian Federation. E-mail: nid.gus@mail.ru  
Guseynov N.A. ORCID 0000–0001–7160–2023  
Vasilyeva M.B. ORCID 0000–0002–4483–5275

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118  
EDN: UYORPGНАУЧНАЯ СТАТЬЯ  
RESEARCH ARTICLE

## Лечение и реабилитация пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава

**А.В. Яцук\*, К.А. Сиволапов**

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
г. Москва, Российская Федерация  
\*yatsuk.and@yandex.ru

**Аннотация.** *Актуальность.* Согласно статистическим наблюдениям патология височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) часто встречается в стоматологической практике, при этом сопровождается не только ярко выраженным болевым синдромом, но и возникновением внутренних нарушений в структуре самих суставов. Рассмотрены причины возникновения заболеваний височно-нижнечелюстных суставов, дано физиологическое обоснование принципов лечения данного патологического состояния с указанием дальнейших принципов реабилитации. *Цель исследования* — разработать принципы лечения и реабилитации пациентов с ВНЧС. *Материалы и методы.* Состояния пациентов определялось на основании комплексного обследования, включающего функционально-диагностических тесты, сбор анамнестических данных, изучение моделей биомеханических окклюзий, аксонографии, психоэмоционального состояния пациентов с использованием шкалы SCL-90-R, качество жизни. *Результаты и обсуждение.* Патология височно-нижнечелюстного сустава рассматривается как расстройство его функционирования, как при отсутствии морфологических изменений, так и при их наличии. При отсутствии изменений решающую роль играет психосоматический фактор, на фоне стрессовых состояний (20–27 %). При наличии патологических изменений в элементах сустава на первое место выходит нарушение окклюзии, которое приводит к снижению эластичности суставных поверхностей, вследствие изменения состояния синовиальной жидкости. *Выводы.* Для назначения терапевтических мероприятий при патологии височно-нижнечелюстного сустава необходимо наличие специфической триады клинических проявлений: выраженный болевой синдром, ограничение движений нижней челюсти, внутренние нарушения сустава (выявляется с помощью МРТ). Реабилитация пациентов с заболеваниями ВНЧС, по нашим исследованиям, должна осуществляться в комплексе гнатологического, консервативного и хирургического лечения. В качестве хирургического лечения нами рекомендованы: протезирование синовиальной жидкости, артроцентез, артролаваж и протезирование головки и суставной впадины мышечного отростка.

**Ключевые слова:** заболевания височно-нижнечелюстных суставов, болевой синдром, жевательный аппарат, окклюзия, магнитно-резонансная томография, МРТ

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

© Яцук А.В., Сиволапов К.А., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

**Вклад авторов.** Яцук Андрей Викторович, Сиволапов Константин Анатольевич — сбор биологического материала, написание текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Москва, Российская Федерация.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сестринскому персоналу Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Москва, Российская Федерация.

**Информированное согласие на публикацию.** Все пациенты добровольно подписывали письменную форму информированного согласия на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Все пациенты дали согласие на обработку и публикацию персональных данных.

Поступила 15.12.2022. Принята 16.01.2023.

**Для цитирования:** Яцук А.В., Сиволапов К.А. Лечение и реабилитация пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 110–118. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118

## Treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joints pathology

Andrey V. Yatsuk\*, Konstantin A. Sivolapov

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

\*yatsuk.and@yandex.ru

**Abstract. Relevance.** According to statistical observations, the pathology of the temporomandibular joints (TMJ) is often found in dental practice, and is accompanied not only by a pronounced pain syndrome, but also by the occurrence of internal disorders in the structure of the joints themselves. The article discusses the causes of diseases of the temporomandibular joints, gives a physiological justification for the principles of treatment of this pathological condition, indicating further principles of rehabilitation. *The aim of the study* is to develop principles for the treatment and rehabilitation of patients with TMJ. *Materials and Methods.* The condition of patients was determined on the basis of a comprehensive examination, including functional diagnostic tests, collection of anamnestic data, study of models of biomechanical occlusions, axonography, psycho-emotional state of patients using the SCL-90-R scale, quality of life. *Results and Discussion.* The pathology of the temporomandibular joint is considered as a disorder of its functioning, both in the absence of morphological changes and in their presence. In the absence of changes, the psychosomatic factor plays a decisive role against the background of stressful conditions (20–27 %). In the presence of pathological changes in the elements of the joint, the violation of occlusion comes first, which leads to a decrease in the elasticity of the articular surfaces, due to a change in the state of the synovial fluid. *Conclusion.* To prescribe therapeutic measures for the pathology of the temporomandibular joint, a specific triad of clinical manifestations is necessary: severe pain syndrome, limitation of movements of the lower jaw, internal disorders of the joint (detected using MRI). Rehabilitation of patients with TMJ diseases, according to our research, should be carried out in a complex of gnathological, conservative and surgical treatment. As a surgical treatment, we recommend: prosthetic synovial fluid, arthrocentesis, arthro lavage and prosthetics of the head and articular cavity of the condylar process.

**Key words:** diseases of the temporomandibular joints, pain syndrome, chewing apparatus, occlusion, magnetic resonance imaging, MRI

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** Yatsuk A.V, Sivolapov K.A. — collection of biological material, writing the text. All authors read and approved final version of manuscript.

**Conflict of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** Prior to the start of the study, permission was obtained from the ethical committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation.

**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to the nursing staff of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Consent for publication.** All patients signed a written informed consent form to participate in the work, according to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). All patients consented to the processing and publication of personal data.

Received 15.12.2022. Accepted 16.01.2023.

**For citation:** Yatsuk AV, Sivolapov KA. Treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joints pathology. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):110–118. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118

## Введение

Патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) занимает третье место по распространенности среди заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области, первые два места занимают кариес и заболевания тканей пародонта.

По данным литературных источников, в 90 % случаев патология височно-нижнечелюстных суставов сопровождается отсутствием воспалительного процесса, чаще представляет собой нарушение функционирования сустава, что обусловлено патологическими изменениями в мягкотканых элементах — задисковая зона и диск, капсулярно-связочный аппарат, а также латеральные крыловидные мышцы [1, 2].

Изначально основной причиной развития височно-нижнечелюстных расстройств являлась окклюзия. В результате дальнейших исследований было установлено, что данные нарушения регистрируются у 20–27 % пациентов с нарушением функции височно-нижнечелюстного сустава [3]. Соответственно, окклюзия незначительно влияет на развитие изучаемой патологии. В настоящее время большинство стоматологов склоняются к мультифакторной теории развития патологии ВНЧС,

основа которой — нестабильность жевательного аппарата [4].

Причины возникновения патологии височно-нижнечелюстных суставов разнообразны, представляют собой комплекс факторов. К ним необходимо отнести длительную частичную или полную адентию, дефекты лечения твердых тканей зубов и протезирования (не восстанавливаются анатомические формы зубов при их пломбировании или изготовлении искусственных коронок), хроническая и острая травма, нерациональное ортодонтическое лечение, нарушения в развитии зубочелюстной системы, деформация зубных рядов [5, 6].

Патологическое состояние височно-нижнечелюстного сустава рассматривается как расстройство его функционирования при отсутствии видимых морфологических изменений. Данное нарушение носит психосоматический характер, поскольку в большинстве случаев сопровождается стрессом.

По одной из версий заболевания височно-нижнечелюстного сустава обусловлены снижением эластичности, равномерности движения сустава и его смазки (изображено на рис. 1).



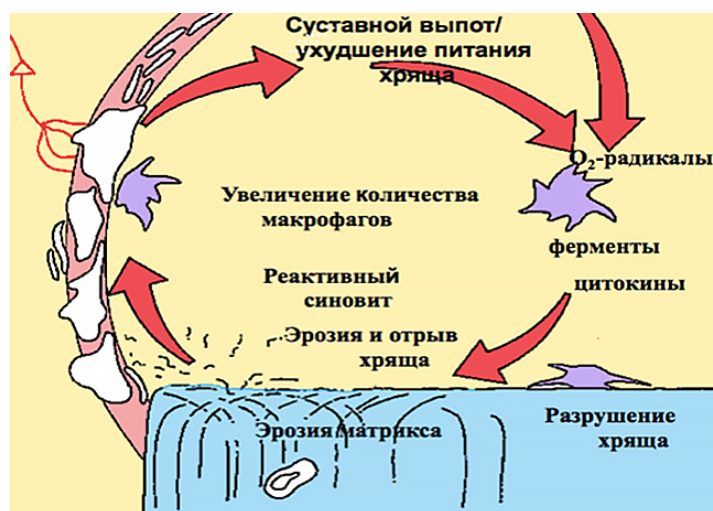


Рис. 1. Патогенез развития заболеваний ВНЧС [2]

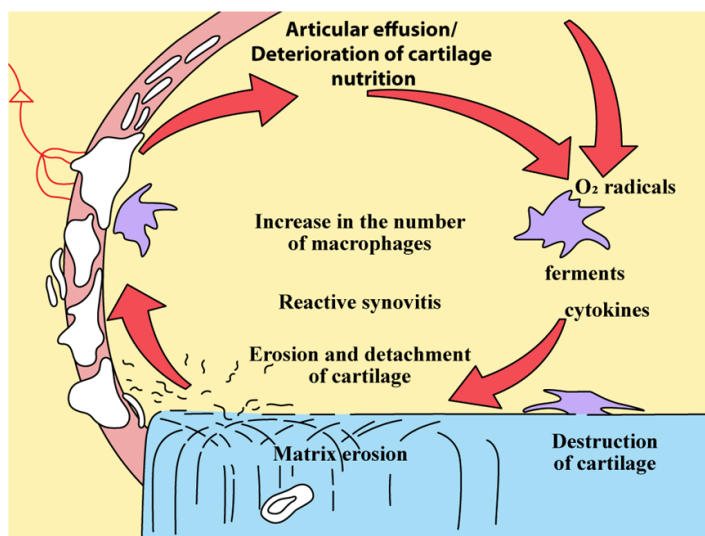


Fig.1. Pathogenesis of TMJ diseases [2].

Синовиальная жидкость сустава выполняет защитную функцию, обеспечивая тем самым профилактику развития различных нарушений. Равномерность движений сустава обеспечивается наличием специального комплекса, состоящего из фосфолипидов и гиалуроновой кислоты.

Заболевания височно-нижнечелюстных суставов имеют многообразные клинические проявления, это может быть как ярко выраженный лицевой болевой синдром, так и многочисленные суставные шумы с ограничением движения нижней челюсти.

При патологии височно-нижнечелюстного сустава выделена так называемая триада характерных симптомов:

1. Наличие болевого синдрома.
2. Ограничение открывания рта.
3. Внутренние нарушения ВНЧС, подтвержденные результатами магнитно-резонансной томографии.

Дополнительными клиническими проявлениями при нарушении функционирования ВНЧС являются: асимметричное открывание рта, бо-

лезненность при пальпации жевательных мышц, неудобное смыкание зубов.

Принципы лечения нарушений ВНЧС основываются на изучении данных клинических и специальных методов исследования, с учетом общего состояния пациента и его зубочелюстного аппарата [7].

Неоперативные методы лечения пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава сводятся к выполнению комплекса, состоящего из трех уровней. На первом уровне назначают комплекс из нестероидных противовоспалительных средств и транквилизаторов в сочетании с физиотерапией и миогимнастикой. При отсутствии положительного эффекта от мероприятий первого уровня переходят ко второму уровню лечения заболеваний ВНЧС, представляющий собой сплент-терапию. Отсутствие положительной динамики от мероприятий второго уровня является показанием для применения лечебных мероприятий третьего уровня — хирургическое вмешательство.

**Цель исследования** — разработать принципы лечения и реабилитации пациентов с патологией ВНЧС.

Задачи исследования:

— Выявить принципы лечения пациентов с ВНЧС;

— Обозначить методы реабилитации пациентов с ВНЧС.

## Материалы и методы

На первоначальном этапе исследования были собраны и проанализированы клинические проявления у 245 (100 %) пациентов с патологией ВНЧС. Критерием включения пациентов в исследование является: 1) письменное согласие пациента принять участие в исследовании; 2) отсутствие данных к его невключению или исключению из исследования; 3) возраст от 18 до 65 лет; 4) пациент любого пола. Критерием исключения пациентов из исследования является: наличие острых вирусных или бактериальных заболеваний. Критерием невключения пациентов в исследование является: 1) их полный или частич-

ный отказ от участия во всех запланированных исследованиях; 2) наличие тяжелых соматических заболеваний; 3) беременность.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Диагностический алгоритм заключается в следующем.

1) консультация стоматолога-гнатолога, челюстно-лицевого хирурга;

2) инструментальное обследование. Среди лучевых методов ведущими являлись: конусно-лучевая компьютерная томография (Orthophos SL 3D, Sirona, Германия) и магнитно-резонансная томография (Philips Achieva 1,5T SE, Германия), так как отсутствие лучевой нагрузки при проведении позволяет проводить процедуру несколько раз, отслеживая изменения, происходящие в ходе лечения. Кроме того, осуществляется полная визуализация составных частей сустава, анализируется состояние мягкотканых структур, таких как внутрисуставной диск, воспалительная полостная жидкость, триггерные точки в мышцах;

3) общеклиническое обследование.

Все пациенты в зависимости от жалоб и клинических проявлений были разделены на группы (табл. 1).

Состояния пациентов определялось на основании комплексного обследования, включающего функционально-диагностические тесты, сбор анамнестических данных, изучение моделей биомеханических окклюзий (Protar evo-9), аксонографии (аксонограф «Arcus digma»), психоэмоционального состояния пациентов с использованием шкалы SCL-90-R (Шкала депрессии Гамильтона — англ. Hamilton Depression Rating Scale — HRDS), качество жизни (QoL) (The Short Form-38).

*Статистическая обработка результатов.* Использовали для сравнения двух связанных выборок по уровню количественного признака, до и после

лечения, измеренного в порядковой шкале. Значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона, считая статистически достоверным значение  $p < 0,05$ .

**Таблица 1**  
**Распределение пациентов в зависимости от клинических проявлений (n – 245)**

Патология	Выявлено из 100 % обследуемых
Бруксизм	169 случаев (68,9 %)
Мышечно-тонический синдром с болью	83 случая (33,9 %)
Мышечно-тонический синдром без боли	148 случаев (60,4 %)
Боль при жевании	73 случая (29,8 %)
Затруднение при жевании	86 случаев (35,1 %)
Мышечная боль без нагрузки	99 случаев (40,4 %)
Нарушение глотания	3 случая (1,2 %)
Локализованная боль в ЧЛО	122 случая (49,8 %)
Периодическая боль в ЧЛО	59 случаев (24,1 %)
Постоянная боль в ЧЛО	88 случаев (35,9 %)
Боль, связанная с жеванием, речью	96 случаев (39,2 %)
Боль в ЧЛО ночью	48 случаев (19,6 %)

**Table 1**  
**Distribution of patients depending on clinical manifestations (n – 245)**

Pathology	Revealed from 100 % of subjects
Bruxism	169 cases (68,9 %)
Muscular tonic syndrome with pain	83 cases (33,9 %)
Muscular-tonic syndrome without pain	148 cases (60,4 %)
Pain when chewing	73 cases (29,8 %)
Difficulty chewing	86 cases (35,1 %)
Muscle pain without exertion	99 cases (40,4 %)
Swallowing disorder	3 cases (1,2 %)
Localized pain in the maxillofacial area	122 cases (49,8 %)
Periodic pain in the maxillofacial area	59 cases (24,1 %)
Persistent pain in the maxillofacial area	88 cases (35,9 %)
Pain associated with chewing, speech	96 cases (39,2 %)
Pain in maxillofacial area at night	48 cases (19,6 %)

## Результаты и обсуждение

Согласно анализу результатов обследования большинство пациентов жаловались на напряжение жевательных мышц, в том числе собственно жевательной мышцы, латеральной и медиальной крыловидной мышцы, что сопровождалось ощущением «сжатия» и дискомфорта. Также наблюдались болевые явления разной степени выраженности и функциональные нарушения в жевательных мышцах, которые сочетались с чувством дискомфорта, мышечной слабостью.

Терапевтические мероприятия были основаны на снижении избыточной нагрузки с сустава и статической нагрузки на жевательные мышцы за счет применения окклюзионно-стабилизирующего аппарата (КАППА), который изготавливается на основе специальной мануальной депрограммации мышц челюстно-лицевой области, после нахождения терапевтического положения челюсти и высоты прикуса.

На этапах ношения аппарата проводится специализированная фармакологическая терапия, при необходимости курс физиотерапевтических процедур и гимнастики под контролем лечащего врача.

В качестве хирургической реабилитации использовали артроцентез и артроскопия. Артроцентез характеризуется как дренирование верхнего суставного пространства. Назначается в случаях, когда патологическое состояние сустава находится на ранних стадиях (до 3 месяцев). Манипуляция проводится под местной анестезией.

Комплексная стоматологическая реабилитация пациентов с заболеванием височно-нижнечелюстного сустава представляет собой адаптацию к окклюзионным шинам, поэтапную функциональную сплент-терапию.

В комплексной реабилитации пациентов с дисфункцией ВНЧС возникает проблема адаптации к новой окклюзии, особенно в случаях полного протезирования или ортодонтического лечения. В случае стоматологического лечения пациентов с дисфункцией ВНЧС наиболее эффективным подходом является постепенная функциональная диагностика и шинирующее лечение, которое дает наиболее точные ориентиры для построения ок-

клюзии зубов на основе имеющихся анатомических и функциональных характеристик челюстно-лицевой системы [2].

Важно подчеркнуть, что лечение пациентов с патологией ВНЧС сложная и многогранная проблема. Здесь не может быть единой, простой схемы лечения, поскольку требуется устранение различных неблагоприятных факторов, которые вызвали и продолжают поддерживать синдром

болезненной дисфункции ВНЧС — у каждого пациента. Выбор комплексной, правильной стратегии лечения с последовательными тактическими решениями — залог успеха в стоматологической реабилитации.

После лечебных мероприятий через 6 месяцев и 12 месяцев были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лечения пациентов с патологией ВНЧС

Патология	Выявлено из 100 % обследуемых	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
Бруксизм	68,9 %	30 %	15 %
Мышечно-тонический синдром с болью	33,9 %	22 %	12 %
Мышечно-тонический синдром без боли	60,4 %	42 %	24 %
Боль при жевании	29,9 %	18 %	6 %
Затруднение при жевании	35,1 %	17 %	9 %
Мышечная боль без нагрузки	40,4 %	22 %	8 %
Нарушение глотания	1,2 %	0 %	0 %
Локализованная боль в ЧЛО	49,8 %	25 %	16 %
Периодическая боль в ЧЛО	24,1 %	14 %	5 %
Постоянная боль в ЧЛО	35,9 %	15 %	9 %
Боль, связанная с жеванием, речью	39,2 %	10 %	3 %
Боль в ЧЛО ночью	19,6 %	10,2 %	5 %

Table 2

Results of treatment of patients with TMJ pathology

Pathology	Revealed from 100 % of subjects	After 6 months of treatment	After 12 months of treatment
Bruxism	68.9 %	30 %	15 %
Muscular tonic syndrome with pain	33.9 %	22 %	12 %
Muscular-tonic syndrome without pain	60.4 %	42 %	24 %
Pain when chewing	29.9 %	18 %	6 %
Difficulty chewing	35.1 %	17 %	9 %
Muscle pain without exertion	40.4 %	22 %	8 %
Swallowing disorder	1.2 %	0 %	0 %
Localized pain in the maxillofacial region	49.8 %	25 %	16 %
Periodic pain in the maxillofacial region	24.1 %	14 %	5 %
Constant pain in the maxillofacial region	35.9 %	15 %	9 %
Pain associated with chewing, speech	39.2 %	10 %	3 %
Pain in the maxillofacial region at night	19.6 %	10.2 %	5 %

При исследовании результатов лечения пациентов предложенный метод можно считать эффективным, так как при сравнении результатов с традиционными методами лечения видны достоверные статистические данные. Подсчитана диагностическая значимость исследуемых критериев. Значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона, считая статистически достоверным значение  $p < 0,05$ .

По результатам обзорного исследования ответов пациентов был проведен частотный анализ с использованием теста Фишера, который позволил определить ключевые вопросы для диагностики мышечно-суставных дисфункций: боли в нижней челюсти после еды ( $p = 0,0435$ ), пробуждение с болезненными мимическими мышцами ( $p = 0,0004$ ), больно смещать нижнюю челюсть в сторону ( $p = 0,0018$ ), усиление болевых ощущений в ВНЧС и жевательных мышцах после длительных речевых нагрузок ( $p = 0,0002$ ), травма нижней челюсти ( $p = 0,034$ ), лечение у невропатолога, терапевта по поводу неясных болей в голове или шее ( $p = 0,018$ ), множественные стрессовые ситуации ( $p = 0,0008$ ). При исследовании результатов лечения пациентов предложенный метод можно считать эффективным, так как при сравнении результатов с традиционными методами лечения видны достоверные статистические данные. Подсчитана диагностическая значимость исследуемых критериев.

## Выводы

1. Патологическое состояние височно-нижнечелюстного сустава рассматривается как расстройство его функционирования при отсутствии видимых морфологических изменений. Данное нарушение носит полиморфный характер.

2. Для назначения терапевтических мероприятий при патологии височно-нижнечелюстного сустава необходимо наличие специфической триады клинических проявлений: ярко выраженный болевой синдром, ограничение движений нижней челюсти, внутренние нарушения сустава (выявляется с помощью МРТ).

3. Реабилитация пациентов с заболеваниями ВНЧС осуществляется в комплексе гнатологического, консервативного и хирургического лечения. В качестве хирургической реабилитации используются такие методы, как артроцентез и артролаваж.

## Библиографический список

1. Ветросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. Краснодар: Совет Кубань, 2017. 304 с.
2. Meng Q.G., Long X. A hypothetical biological synovial fluid for treatment of temporomandibular joint disease. *Med Hypotheses*. 2008. P. 835–837.
3. Климова Т.Н., Шемонаев В.И., Шкарин В.В. Ортопедическое лечение дефектов челюстно-лицевой области: учеб. пособие. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. 92 с.
4. Хватова В.А. Клиническая гнатология. М.: Медицина, 2015. 294 с.
5. Грудянов А.И. Диагностика в пародонтологии / Григорьян А.С., Фролова О.А. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 100 с.
6. Баум Л. Руководство по практической стоматологии: моногр. / Филлипс Р.В., Лунд М.Р. М.: Медицина, 2011. 680 с.
7. Хватова В.А., Чукунов С.О. Оклюзионные шины (современное состояние проблемы). М.: МИГ «Медицинская книга», 2010. 56 с.
8. Безруков В.М., Семкин В.А., Григорьянц Л.А., Рабухина Н.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава: учебное пособие. М.: Гэотар-Мед, 2012. 48 с.

## References

1. Vetrosov YuA, *Diagnosis and orthopedic treatment of diseases of the temporomandibular joint*. Krasnodar: Council: Kuban, 2017. 304 p. (In Russian).
2. Meng QG, Long X. A hypothetical biological synovial fluid for treatment of temporomandibular joint disease. *Med Hypotheses*. 2008;835–837. (In Russian).
3. Klimova TN, Shemonaev VI, Shkarin VV. Orthopedic treatment of defects in the maxillofacial region: textbook. allowance. — Volgograd: Publishing House of VolgGMU, 2013. 92 p. (In Russian).
4. Khvatova VA. Clinical gnathology. M.: Medicine. 2015. 294 p. (In Russian).
5. Grudyanov AI. Diagnostics in periodontology / Grigoryan AS, Frolova OA. M.: Medical Information Agency. 2012. 100 p. (In Russian).
6. Baum L, Phillips RV, Lund MR. Guide to practical dentistry: monograph. M.: Medicine, 2011. 680 p. (In Russian).
7. Khvatova VA, Chikunov SO. *Occlusal splints (current state of the problem)*. M.: MIG «Medical Book». 2010. 56 p. (In Russian).
8. Bezrukov VM, Semkin VA, Goigoryants LA, Rabukhina NA. *Diseases of the temporomandibular joint: a textbook*. M.: Geotar-Med. 2012. 48 p. (In Russian).

*Ответственный за переписку:* Яцук Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии общей практики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Российская Федерация, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: yatsuk.and@yandex.ru

Яцук А.В. ORCID 0000–0002–4598–8492

Сиволапов К.А. ORCID 0000–0003–4932–4287

*Corresponding author:* Andrey Viktorovich Yatsuk — PhD, MD, Assistant of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and General Dentistry, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 123995, st. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, Russian Federation. E-mail: yatsuk.and@yandex.ru

Yatsuk A.V. ORCID 0000–0002–4598–8492

Sivolapov K.A. ORCID 0000–0003–4932–4287



# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ HISTORY OF MEDICINE

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-119-130  
EDN: VDHPLI

REVIEW  
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## Этапы развития пластической хирургии

М.А. Суботялов 

Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация  
✉ [subotyalov@yandex.ru](mailto:subotyalov@yandex.ru)

**Аннотация.** Статья посвящена анализу основных этапов развития истории пластической хирургии как одного из важных разделов хирургии, который занимается эстетическими аспектами человеческого здоровья и всегда был неотъемлемой частью медицины. *Цель статьи* — выделить и охарактеризовать основные периоды становления и развития пластической хирургии. В ходе написания статьи использовались сравнительно-исторический и аналитический методы историко-медицинского исследования. Основные *результаты* заключаются в представлении этапов развития пластической хирургии, начиная с эпохи Древнего мира и заканчивая Новейшим временем. Представлено описание вклада в пластическую хирургию наиболее ярких представителей этой области. В *заключении* делается вывод о наличии трех периодов развития пластической хирургии: эмпирический период (II в. до н.э. — середина XIX в.), период формирования основ пластической хирургии (середина XIX в. — 1950-е годы), современный период (1960-е годы — настоящее время).

**Ключевые слова:** пластическая хирургия, история пластической хирургии, пластическая хирургия в России

**Информация о финансировании.** Автор заявляет об отсутствии финансирования за подготовку статьи.

**Вклад авторов.** Суботялов М.А. — сбор материала, обработка и анализ материала, написание текста.

**Информация о конфликте интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение** — неприменимо.

**Благодарности** — неприменимо.

© Суботялов М.А., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 10.11.2022. Принята 15.12.2022.

**Для цитирования:** Суботьялов М.А. *Этапы развития пластической хирургии* // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 119–130. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-119-130

## Stages of plastic surgery's development

Mikhail A. Subotyalov 

Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation

✉ subotyalov@yandex.ru

**Abstract.** The article is devoted to the analysis of the main stages in the development of the history of plastic surgery as one of the important sections of surgery that deals with aesthetic aspects of human health and has always been an integral part of medicine. The purpose of the article is to identify and characterize the main periods of the formation and development of plastic surgery. While writing the article, comparative historical and analytical methods of historical and medical research were used. The main results consist in presenting the stages of development of plastic surgery, starting from the era of the Ancient World, and ending with Modern times. A description of the contribution to plastic surgery of the most prominent representatives of this field is presented. In conclusion, it is concluded that there are three periods of plastic surgery development: the empirical period (II century BC — mid–XIX century), the period of formation of the foundations of plastic surgery (mid–XIX century — 1950s), the modern period (1960s — present).

**Key words:** plastic surgery, history of plastic surgery, plastic surgery in Russia

**Funding.** The author claims that there is no funding for the preparation of the article.

**Author contributions.** Subotyalov M.A. — collecting material, processing, and analyzing material, writing text.

**Conflicts of interest statement.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Ethics approval** — not applicable.

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication**— not applicable.

Received 10.11.2022. Accepted 15.12.2022.

**For citation:** Subotyalov MA. Stages of plastic surgery's development. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):119–130. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-119-130

### Введение

Реконструкция (восстановление) поврежденных частей лица, а также других частей тела всегда являлась важной проблемой в области врачевания. Важный вклад в эту область вносит развитие оперативного вмешательства, в частности пластической хирургии. Также известно, что многие люди придают большое значение своей внешности; порой

недовольство внешностью ведет к психологическим проблемам и психическим расстройствам. В связи с этим данная область хирургии является важным аспектом медицинской науки. Изучение истории пластической хирургии важно для понимания её сегодняшнего состояния и перспектив развития в нашей стране и за рубежом.



**Цель исследования** выделить и охарактеризовать основные периоды становления и развития пластической хирургии.

## Материалы и методы

При подготовке настоящей публикации использовались преимущественно статьи в изданиях, включенных в РИНЦ, PubMed, Scopus, Web of Science. Предпочтение было отдано материалам, опубликованным в последние 10 лет.

## Результаты и обсуждение

Пластическая хирургия — это раздел хирургии, занимающийся оперативными вмешательствами, направленными на устранение деформаций и дефектов какого-либо органа, ткани или поверхности человеческого тела. *Plastikos* (греч.) — создавать форму, *Plasticus* (лат.) — ваяющий, формирующий. История пластической хирургии уходит своими корнями глубоко в древность.

### Становление пластической хирургии в Древнем мире

Если обратиться к текстам Древней Месопотамии, то мы не находим никаких упоминаний о том, что можно было бы назвать хирургией (например, свидетельств о кесаревом сечении или проведения трепанации черепа). Однако в юридических текстах обнаруживается упоминание о вознаграждении врачу, который успешно излечил травмы или удачно выполнил «надрез бронзовым ножом» в области лба или глазницы [1]. Такие надрезы делались в случае, например, абсцесса или нагноения раны.

Древнеегипетский «Большой хирургический папирус Эдвина Смита» — один из древнейших текстов об оперативном лечении, который сохранился до нашего времени. Его относят к XVI веку до н.э., но ученые полагают, что данный папирус является копией более раннего текста эпохи Древнего царства.

И хотя в целом содержание папируса можно определить как скорее травматологическое, нежели хирургическое (в современном понимании), он

является одним из важных источников о развитии хирургии в Древнем мире [1]. Текст трактата описывает 48 случаев травматических повреждений, дает каждому название, описывает признаки и приводит способы лечения без какого-либо магического вмешательства.

В этом тексте обнаруживается первое описание хирургического вмешательства для лечения сломанного носа. Запись говорит о том, что коррекция носа выполнялась путем его тампонады, а также использовался пластырь для его фиксации [2].

В Древней Индии не было запрещено вскрытие тел умерших людей, что позволило древнеиндийским врачам получить наиболее полные представления о строении человеческого тела на Древнем Востоке. Полученные при вскрытиях знания применялись затем на практике, поэтому древнеиндийская хирургия смогла стать самой развитой в Древнем мире.

Одним из важнейших трудов по практической хирургии этого времени можно считать «Сушрута-самхиту», трактат, входящий в «Великую трилогию». Дошедший до нас письменный вариант текста датируется II–III вв. н.э. Сам Сушрута считал хирургию «первой и лучшей из всех медицинских наук». Им описаны более 300 операций и 120 инструментов, используемых в хирургии. В числе прочих операций описаны оперативные манипуляции, связанные с пересадкой кожи (исправление носа с использованием кожи со лба или щек) [3]. В основе большинства современных способов реконструкции носа лежит именно эта методика.

Древнеиндийские врачи умело выполняли ампутации конечностей, кесарево сечение, удаление камней, грыжесечение, удаление катаракты, а также добились такого совершенства в пластической хирургии, уровень которой не достигли современные им цивилизации. Они производили исправления носа, ушей и губ, потерянных или поврежденных. В этом отношении индийская хирургия опережала европейскую до XVIII в., а хирурги Ост-Индской компании затем учились искусству ринопластики у своих индийских коллег [4].

В Китае еще в глубокой древности начали формироваться анатомические представления, однако

утверждение конфуцианства не позволило развивать их дальше, так как конфуцианская этика запрещала рассечение тел умерших. Трактаты крупнейшего хирурга Древнего Китая Хуа То (110–208) не сохранились до нашего времени, однако в других текстах (например, некоторых хрониках) упоминается, что он лечил различные травмы и переломы, в том числе проводил операции на черепе. Ему приписывают изобретение обезболивающего средства (с применением игл и лекарственных настоев) [1].

В Древней Греции также не вскрывались тела умерших, поэтому говорить о специальных знаниях по анатомии у древних греков в классический период не приходится. Их представления о строении человеческого тела были скорее эмпирическими [1]. В «Илиаде» и «Одиссее» можно найти описание 141 повреждения туловища и конечностей. Анатомические термины этих текстов стали основой медицинской терминологии древних греков, а затем вошли в состав современного анатомического языка.

В сочинениях Гиппократ (Hippocrates, V–IV вв. до н.э.), посвященных хирургии, описаны лечение ран, переломов, вывихов, повреждений головы (так же и лицевого черепа). Специальная повязка, известная как «шапка Гиппократ», применяется в хирургии и в наше время [1]. Можно предположить, что изучение катаракты началось именно с исследований Гиппократ, ведь он дал заболеванию название. На греческом слово означает «водопад» (глаз с катарактой передает изображение мутным, словно человек смотрит сквозь толщу воды). Некоторые считают, что первым обнаружил и описал катаракту Аристотель [5].

В эпоху эллинизма (334–30 гг. до н.э.) медицина достигла значительного прогресса, в том числе совершенствуются анатомия и хирургия, чье развитие связано с александрийской врачебной школой. Анатомия становится самостоятельной отраслью медицины.

Герофил из Халкедона (Herophilus, 335–260 гг. до н.э.) считается первым греком, который начал вскрывать тела умерших. Он оставил описание стекловидного тела, оболочки и сетчатки глаз. Его современник Эрасистрат (Erasistratus, ок. 330 —

ок. 255 гг. до н.э.) производил вскрытия *умерших больных*, т.е. делал первые шаги на пути патологической анатомии.

В Древнем Риме врачей-профессионалов не было вплоть до II в. до н.э., а первые медицинские школы возникают лишь в I–II вв. н.э. При раскопках древнеримских городов (Помпеи, Римини, Херсонес, Ольвия и др.) были найдены наборы хирургических инструментов, в которые входили, например, пинцеты, щипцы, хирургические ножи и иглы и т.д.

Гален (Galenus, 129–204/216 гг.) признавал анатомию фундаментом хирургии. Сам он в течение нескольких лет помогал раненым гладиаторам, залечивая их раны и травмы. В своих трудах Гален описал некоторые хирургические операции на животных (например, перевязку больших кровеносных сосудов с помощью шелковых нитей) [1]. В течение пятнадцати веков труды Галена выступали основным источником медицинских знаний в Западной Европе, на Ближнем и Среднем Востоке.

### **Развитие пластической хирургии в Средние века**

Труды Гиппократ и сочинения Галена стали весьма ценными источниками медицинских знаний в Византии. В книге по хирургии выдающегося врача Павла с о. Эгина (Paul of Aegina, 625–690) представлены античные способы лечения переломов, вывихов, проведения ампутации, описаны такие операции, как трахеотомия. Автором дается точное описание хирургического лечения переломов костей носа. Он использовал для связывания зубов тонкую проволоку [6]. Описанные им операции считались классическими вплоть до XVII в.

Из медицинских источников известно, что византийские хирурги при лечении пациентов использовали анестезию. В рукописном трактате XIV века представлен рецепт подобного средства, для изготовления которого использовали семена белены, сок мандрагоры, опий, имбирь и шафран [6].

В русском «Изборнике», составленном в 1076 году, упоминаются *лечцы-резальники* (т.е. хирурги), которые умели «разрезать ткани», проводить ампутации, лечить поврежденные места

с помощью трав и мазей. Текст также описывает ножи для рассечения и врачебные точила [1].

Арабо-мусульманская культура способствовала сохранению античного наследия, переводя многочисленные тексты (в том числе медицинские) на арабский язык.

Выдающимся врачом Раннего Средневековья был Абу Бакр Мухаммад ибн Закарийа ал-Рази (Abu Bakr Muhammad bin Zakariyya al-Razi, 850–923). В одном из своих трудов он обобщил знания своего времени не только в области теории медицины и лекарственного врачевания, но и знания по гигиене и косметике, хирургии, токсикологии и заразным болезням [1].

Среди крупных хирургов средневекового мусульманского мира стоит отметить Абу-л Касим Халаф ибн Аббас ал-Захрави (Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas al-Zahrawi al-Ansari, ок. 936–1013), оставивший после себя 30-томный труд «Китаб-аль Тасриф» («Книга медицинской практики»). Последний том посвящен хирургии [7]. Ал-Захрави использовал шов ниткой с двумя иглами, ввел в глазную хирургию Запада операцию по удалению катаракты, разработал методику местного прижигания при хирургических операциях, а также сконструировал более 150 хирургических инструментов, снабдив их описанием и иллюстрациями. В его «Трактате о хирургии и инструментах» описано хирургическое лечение ран, иссечение опухолей, удаление бородавок и камней и т. д. [1].

Ибн ал-Хайсам (Abu Ali al-Hasan ibn al-Hasan ibn al-Naytham, 965–1039) предложил идею коррекции глаз при помощи двояковыпуклой линзы и рекомендовал людям пожилого возраста использовать их при чтении. Аммар ибн Али ал-Маусили (Abu al-Qasim Ammar ibn Ali al-Mawsili, ок. X–XI) изобрел полую иглу, с помощью которой проводится удаление катаракты (путем отсасывания помутневшего хрусталика).

Невозможно переоценить вклад в развитие медицины великого ученого Абу Али ибн Сина, известного также как Авиценна (Abu Ali al-Husayn bin Abdullah ibn al-Hasan bin Ali bin Sina al-Balkhi al-Bukhari, 980–1037). Его перу принадлежит «Ка-

нон врачебной науки» (или «Канон медицины»), состоящий из пяти книг. Четвертая книга частично посвящена методам хирургического лечения. Рассматривая вопрос о правилах проведения хирургических операций, Ибн Сина обращает особое внимание на три обязательных требования:

- 1) знание анатомии;
- 2) чистота инструментов;
- 3) особая забота о пациенте после операции [1].

Он также дал описание клиники и лечения катаракты, подробно описав подготовку к операции и последующий уход за пациентом [8].

В Китае в 618 г. была основана Императорская медицинская школа. Изучались семь дисциплин, в том числе хирургия, на изучение которой отводилось пять лет. Врач Ван Вейи (Wang Weiyi, XI в.) оставил трактат «Иллюстрированное руководство о точках для акупунктуры и прижигания на бронзовой фигуре».

На Западе с зарождением и утверждением христианства в первые века нашей эры связано возникновение и развитие монастырских больниц и больничного дела. Одна из старейших врачебных школ процветала в Италии в г. Салерно и внесла существенный вклад в становление анатомии и хирургии [1].

Первые официальные анатомические вскрытия в Западной Европе стали проводить в XIII–XIV вв. и только с особого разрешения монарха. Из сочинений «Гиппократова сборника» к изучению допускались «Афоризмы» и «Прогностика», а труды Ибн Сины и Галена читались лишь с необходимыми комментариями.

В большинстве университетов средневековой Европы хирургия долгое время не преподавалась, так как ее не относили к медицинской профессии. Ею занимались банщики, удалявшие мозоли, цирюльники, лечившие раны и проводившие кровопускания, и собственно хирурги, умевшие производить некоторые оперативные вмешательства. Обучение же хирургии происходило по принципу ремесленного ученичества [1]. Однако после распространения переводов арабских рукописей отношение к хирургии постепенно стало меняться.

Ги де Шолиак (Guy de Chauliac, 1300–1368), учившийся в Болонье и Монпелье, разработал собственные методы лечения переломов и ампутации конечностей, предложил использовать обеззараживающие средства при обработке ран. Его «Обозрение хирургического искусства медицины, или Большая хирургия» до XVII века был наиболее распространенным и востребованным учебником по хирургии в Западной Европе [1].

### **Пластическая хирургия в Эпоху Возрождения и Раннее Новое время**

Для эпохи Возрождения было характерно особое внимание к человеку, что породило особый интерес и к человеческому телу, и к его строению. Анатомия оказалась не только в поле внимания врачей, но также живописцев и скульпторов. Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci, 1452–1519) одним из первых в Европе стал проводить вскрытие тел умерших и изучать строение тела человека *систематически*. Он расположил центр зрения в центре самого глаза и дал ему название — хрусталик [5].

Пластическая хирургия (особенно в плане реконструкции или изменения лица) тесно связана с правильными пропорциями. И исследования, и живопись Леонардо ясно показывают его глубокую заинтересованность этими вопросами, поисками идеальных пропорций и лица человека, и его тела в целом [9]. В эстетическом плане персонажи полотен Леонардо-художника выглядят приятно и привлекательно, потому что Леонардо-ученый понимал устройство человеческого тела.

Этот великий человек обогнал свою эпоху на несколько столетий, но большая часть его исследований стала доступна лишь в XIX–XX веках. Если бы записи Леонардо были опубликованы при жизни ученого, его иллюстрации, подробно изображающие лицо человека на костном и мышечном уровне, вполне могли бы помогать хирургам того времени более успешно проводить пластические операции. Можно сказать, что пластическая хирургия — это баланс искусства и науки.

В эпоху Возрождения также разрабатывались и применялись реконструкции наружного носа

методом двухэтапной транспозиции лоскута с плеча. Впервые такой способ упоминается в текстах итальянского хирурга Бранка Минути в 1442 [10].

Французский хирург Амбруаз Паре (Ambroise Paré, 1510–1590) усовершенствовал технику многих хирургических операций (в том числе технику трепанации черепа), применял перевязку сосудов вместо их перекручивания, сконструировал некоторые новые хирургические инструменты. Он разработал методы исправления «заячьей» губы и восстановления «волчьей пасти», предложил использование искусственных глаз. Благодаря ему все это вошло в хирургическую практику [11].

В трактате 1597 года, составленном итальянцем Гаспаром Тальякоцци (Gaspare Tagliacozzi, 1545–1599), встречается описание восстановления поврежденных носов с использованием пересаженных фрагментов тканей с предплечья. Тальякоцци предложил методику и успешно проводил операции по реконструкции носа, за что современные хирурги нередко присваивают ему титул основателя пластической хирургии.

### **Пластическая хирургия в период Нового времени**

Лишь к концу XVII века на хирургию перестают смотреть как на исключительно дело ремесленников, и начинается процесс ее становления как науки. Постепенно пластическая хирургия превращается в самостоятельную область медицины, получив название «хирургия красоты». Во Франции в 1731 была открыта первая Хирургическая академия, которую немногим позднее приравнивали к медицинскому факультету [12].

В 1818 году немецкий хирург Карл Фердинанд фон Грефе (Karl-Ferdinand von Gräfe, 1787–1840) опубликовал работу «Ринопластика», в тексте которой первым употребил термин «пластическая хирургия» [13].

Немецкий хирург Иоганн Фридрих Диффенбах (Johann Friedrich Dieffenbach, 1792–1847) прославился в области восстановительной медицины благодаря тому, что предложил собственные

методы реконструкции носа, губ и щек. Он описал метод реконструкции отсутствующего носа с использованием лоскутов из местных тканей.

Джон Орландо Рой (John Orlando Roe, 1848–1915), оториноларинголог из Рочестера, в 1887 году впервые описал эндоназальную методику коррекции кривизны, а также первым предложил корректировать деформацию носа с применением эндоназального метода, который не оставлял рубцов на коже (в отличие от наружного).

Джеймс Адольф Израэль (James Adolf Israel, 1848–1926) в 1895 году предложил свободную пересадку кости. Он произвел пересадку костной пластинки из большеберцовой кости пациента под кожу спинки носа при коррекции седловидной деформации носа. В дальнейшем применение автокости в качестве материала для ринопластики получило широкое распространение [2].

В течение XIX века пластическая хирургия разработала основные техники устранения дефектов наружного носа: ротация щечного лоскута, ауто-трансплантация фрагментов ткани, формирование дубликатуры лоскута для устранения сквозных дефектов.

К концу XIX века реконструктивная хирургия располагала следующими способами устранения изъянов наружного носа: транспозиция лобного лоскута (индийский), транспозиция плечевого лоскута (итальянский), транспозиция щечного лоскута (французский), трансплантация фрагментов кожи [10].

Развитие хирургии в России до середины XIX века было тесно связано с немецкой хирургией.

И.В. Буяльский (1789–1866) первым в России произвел перевязку безымянной артерии. Он разработал новые хирургические операции (на верхней челюсти, на кровеносных сосудах), некоторые созданные им новые хирургические инструменты носят его имя.

В русле хирургии начинает развиваться челюстно-лицевая хирургия. Буяльский успешно проводил пластические операции на лице (например, восстановление нижней губы из кожи подбородка). Н.Н. Пирогов (1810–1881) разработал новые методы

пластических операций на лице (в том числе предложил новые методы ринопластики) [12].

Зарождение современной пластической хирургии приходится на начало XIX века, когда хирурги разработали более совершенные инструменты, ввели в практику более эффективные методы по преобразования человеческой внешности, появились и получили широкое распространение антисептические средства, позволившие производить пересадку кожи, хрящей и других тканей.

Одним из новаторов эстетической хирургии в Германии был Жак Йозеф (Jacques Joseph, 1865–1934), который в 1900 году проводил операции по коррекции носа эндоназальным путем и устранял лопухость ушных раковин, что является вкладом в развитие отоластики.

История развития пластической хирургии в России берет начало с 1860-х годов, когда профессор Ю.К. Шимановский (1829–1868) издал свой неопценный по значимости труд «Операции на поверхности человеческого тела». Шимановский — один из первопроходцев отечественной пластической и восстановительной хирургии, разработал технику «подпорки», благодаря которой спинка носа не западала.

### **Пластическая хирургия в Новейшее время**

После первой мировой войны значительно возросло обращение людей к услугам пластических хирургов. Огромное количество людей, изувеченных, получивших ранения, хотели не только восстановить функции поврежденных частей тела, но и вернуть их прежний внешний вид.

Пластические хирурги выступили пионерами в разработке многих методов, в том числе в пересадке тканей. Например, хирург Раймон Пассо (Raymond Passot, 1886–1933) разработал методику подтяжки лица (1919) и сформулировал основные принципы маммоластики.

Одним из новаторов в реконструктивной и пластической хирургии стал армяно-американский хирург Вараздат Казанчян (Varaztad Kazanjian,

1879–1974), который первым в США издавал книги по пластической хирургии.

В.П. Филатов (1875–1956) издал свой труд «Пластика на круглом стебле» (1917), что стало большим вкладом в развитие ринопластики и восстановительной хирургии лица в целом. Отечественные хирурги продолжили разрабатывать предложенный Филатовым способ, внедряя в практику оригинальные методики его использования. В.В. Парин использовал Филатовский стебель для переноса волосистой части кожи головы для восстановления усов, бровей и бороды. Когда возможности местной пластики оставались ограниченными, стебель Филатова использовался для устранения сложных дефектов щеки и угла рта [14].

Филатов внес огромный вклад и в развитие офтальмологии. Он предложил новый метод измерения внутриглазного давления — эластонометрия (1913). Ученый разрабатывал новые способы пересадки роговицы, создав для этого специальные инструменты, которые применяются и в наши дни. Он помог многим людям сохранить их зрение, за что его называли «Спасателем человеческих душ от ужаса слепоты» [15].

Одним из основоположников отечественной челюстно-лицевой хирургии стал Н.М. Михельсон (1883–1963). В первой половине XX столетия были изданы монографии, на долгие годы ставшие настольными книгами для челюстно-лицевых хирургов. Это работы В.А. Гусынина «Пластика лица (приротовая область)» (1927), «Восстановительная хирургия на поверхности человеческого тела (пластика круглым кожным стеблем)» (1937), «Восстановительная хирургия лица» З.И. Карташова (1935), а также труд Н.В. Алмазовой «Пластическое замещение дефектов лица, мелопластика при лечении рубцовых сведений челюстей» (1925) [14]. Также появились работы, посвященные пластике ушной раковины, в том числе тотальной отопластике (В.А. Гусынин, Н.М. Михельсон, Н.Н. Соколов и др).

В 1936 году в СССР появился перевод книги Э. Эйтнера «Косметические операции». В 1960 году в Москве открылся стационар во главе с Н.Н. Ги-

лельс, где впервые в нашей стране начали регулярно проводить косметические пластические операции.

В этот период советские медицинские вузы не занимались подготовкой хирургов-пластиков, поэтому неоценимую роль в развитии российской пластической хирургии сыграли такие выдающиеся хирурги, как А.Г. Лапчинский (1908–1982) и А.М. Литинский. Именно благодаря им в России появилось первое поколение хирургов-пластиков.

Пластическая хирургия делает огромный рывок в XX веке. Многие трудности, связанные с закрытием обширных раневых поверхностей, были решены с началом использования хирургами специального инструмента, дерматома. Он же позволил эффективнее лечить пациентов с термическими поражениями. Значительные успехи были достигнуты А.А. Лимбергом (1894–1974) — одним из основоположников челюстно-лицевой хирургии в нашей стране. Он один из первых описал методику шинирования при переломах челюстей, предложил стандартную шину-ложку для лучшего фиксирования при переломах верхней челюсти, а также способ иммобилизации при переломах нижней челюсти и наличии беззубых отломков с помощью проволочной петли и внеротового вытяжения.

Им был предложен способ «двухмоментной» остеопластики нижней челюсти (т.н. биологическая подготовка трансплантата), а также инструмент (крючок) для вправления отломков скуловой кости, который до сих пор применяется в лечебно-профилактических учреждениях и военно-медицинских организациях [16].

В период Второй мировой войны к услугам пластической хирургии иногда прибегали, чтобы маскировать внешность определенного человека. Так, бывшему сицилийскому солдату Джованни Ди Джута, который отошел от идей фашистской Италии, изменили внешность, чтобы он мог вернуться неузнанным на территорию Италии и совершить убийство Муссолини [17]. Ему сузили нос и укоротили подбородок, а скулы сделали менее выступающими. Некоторые евреи обращались к ринопластике, чтобы избежать преследований или получить возможность на работу там, где

евреев не принимали из-за распространенной ксенофобии.

Уильям Мильтон Адамс (William Milton Adams, 1905–1957) в 1942 году описал способ внутренней фиксации переломов верхней челюсти с использованием подкожной проволоки [18].

В 1940–1950-е годы повторяется ситуация, сложившаяся после Первой мировой войны. Множество людей снова обращаются к пластической хирургии, чтобы восстановить внешний вид поврежденных частей тела. Сэр Гарольд Гиллис (Harold Gillies, 1882–1960), британский хирург, реконструировал носы, челюсти и лицо в целом после огнестрельных ранений, используя лоскуты кожи с неповрежденных участков [19]. Некоторые из его методик были революционными для своего времени и применяются в пластической хирургии и сегодня.

С 1960-х годов начинается современный период развития пластической хирургии, для которого характерно использование микрохирургических техник. Первые подобные методики предложили в 1960 году американские ученые Ю.Г. Джейкобсон (Julius H. Jacobson, 1927) и Г.Д. Бунке (Harry J. Buncke, 1922–2008). Эти техники позволяли во многих случаях избежать многоэтапных операций и проводить одномоментные замещения дефектных тканей с восстановлением кровообращения с помощью наложения микрососудистых анастомозов.

Появляются новые способы устранения дефектов кожи носа: двудолевой лоскут; лоскут из спинки носа, на основе которого были созданы лоскуты с осевым кровотоком; флажковый лоскут; модификация филатовского стебля; трансплантация свободного лоскута на микрососудистых анастомозах; пазл-лоскут [10].

В поисках новых донорских зон проводились исследования микрохирургической анатомии человека, что дало толчок для развития нового вида пластики — пересадки островковых лоскутов на периферической сосудистой ножке. Такой метод применяется при устранении дефектов тканей периферических отделов конечностей.

В последнее время многие страны переживают расцвет пластической хирургии. Не последнюю

роль в этом сыграли достижения в области химии. Так, полимеры стали широко использоваться в медицине, в том числе и в пластической хирургии. Эти вещества используются в качестве шовного материала, тканевых эспандеров, эндопротезов, помогают улучшать форму тела и замещать дефекты тканей.

Одним из новейших направлений в пластической хирургии стала эндоскопическая пластическая хирургия. В 1984 году профессор Теймурян использовал эндоскоп для исследования кровеносных сосудов после липосакции. В это же время хирурги Васконец и Рамирез описали технику эндоскопа в хирургии лица. Сейчас эндоскопические методики используются при абдоминопластике, ринопластике и маммопластике, их преимущества очевидны: снижение вероятности осложнений, ускорение процессов послеоперационного восстановления, уменьшение времени пребывания пациента в стационаре и минимальные следы от операции на теле пациента.

В России официальное признание со стороны Министерства здравоохранения пластическая хирургия получила лишь в 2009 году [20].

## Выводы

Таким образом, историю пластической хирургии можно разделить на три этапа (таблица): эмпирический период (II в. до н.э. — середина XIX в.), период формирования основ пластической хирургии (середина XIX в. — 1950-е годы), современный период (1960-е годы — настоящее время).

Можно предполагать, что в дальнейшем пластическая хирургия продолжит бурно развиваться, и будут предложены революционные идеи в решении ее основной проблемы на сегодняшний день — проблемы тканевой несовместимости. Возможно, в скором времени станет возможным пересадка кровоснабжаемых тканей умерших людей или животных на поврежденные участки человеческого тела. Стоит предполагать, что это станет еще одним шагом к продлению человеческой жизни и ознаменуется новой эволюционной ступенью в развитии хирургической науки.

Таблица

Этапы развития пластической хирургии

Название	Хронология	Характеристика
Эмпирический период	II в. до н. э. — середина XIX в.	Единичными хирургами выполнялись пластические операции без научного обоснования происходящих процессов. Накапливаются и постепенно систематизируются анатомические знания, конструируются многочисленные хирургические инструменты (в том числе и для проведения пластических операций).
Период формирования основ пластической хирургии	середина XIX в. — 1950-е годы	Хирурги уже владели научными представлениями о природе инфекционных осложнений, были разработаны техники множества операций.
Современный период	1960-е годы — настоящее время	Активное развитие микрохирургии.

Table

Stages of development of plastic surgery

Name	Chronology	Characteristics
Empirical period	2nd century BC — mid-19th century	Single surgeons performed plastic surgery without scientific substantiation of the ongoing processes. Anatomical knowledge is being accumulated and gradually systematized, numerous surgical instruments are being designed (including those for plastic surgery).
The period of formation of the foundations of plastic surgery	mid-19th century — 1950s	Surgeons already possessed scientific ideas about the nature of infectious complications, and techniques for many operations were developed.
Modern period	1960s — present	Active development of microsurgery.

Библиографический список

1. Сорокина Т.С. История медицины: в 2 т. 13-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский центр «Академия», 2018. 288 с.
2. Махмудназаров М.И., Курбонов У.А., Гаффарова М.А. О ринопластике // Вестник Авиценны. 2007. № 4. С. 50–57
3. Суботьялов М.А. Традиционная аюрведическая медицина: источники, история и место в современном здравоохранении: специальность 07.00.10 «История науки и техники»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2014. 50 с.
4. Бэшем А. Цивилизация Древней Индии / пер с фр. Е. Гавриловой. Екатеринбург: У-Фактория, 2007. 496 с.
5. Надьргулова А.Р., Невейцева О.А. История развития хирургии катаракты // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 4. № 3 (14). С. 56–66.
6. Столяренко П.Ю., Байриков И.М., Дедиков Д.Н., Байриков А.И. История развития челюстно-лицевой травматологии

(от истоков до современности). Часть 2. Danish Scientific Journal. 2020. № 40–1. С. 33–48.

7. Asaad M., Rajesh A., Zazo A., Banuelos J., Kaadan A. Albucasis: A Pioneer Plastic Surgeon. Ann Plast Surg. 2019. V. 83. № 6. P. 611–617. doi: 10.1097/SAP.0000000000002023

8. Ильина В.А., Мамедова А.Н. История хирургического лечения катаракты // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 787.

9. Shaye D.A. The science of art: Leonardo Da Vinci and facial plastic surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 № 28 (4). pp.195–200. doi: 10.1097/MCO.0000000000000643.

10. Иванов С.А., Шляга И.Д., Залуцкий И.В. Реконструкция наружного носа: история и современное состояние проблемы // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2016. № 4. С. 96–102.

11. Андреев А.А., Остроушко А.П. Амбруаз Паре — первый хирург четырех французских королей (к 510-летию со дня рожде-



- ния) // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020. Т. 13. № 4 (49). С. 375
12. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. М., 1950, 365 с.
  13. Al-Benna S., Bruce-Chwatt A., Gohritz A. The origins of modern plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 № 73 (11). pp. 2086–2102. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.095
  14. Кравчук Е.В., Елькова Н.Л., Толпеев В.Н., Гуляев О.А. Развитие восстановительно-реконструктивной хирургии лица в трудах отечественных хирургов первой половины XX столетия (обзор литературы) // Смоленский медицинский альманах. 2020. № 3. С. 111–113.
  15. Давыдова Р.Р. Владимир Петрович Филатов — великий русский офтальмолог // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 5. С. 460.
  16. Гребнев Г.А., Гук В.А., Иорданишвили А.К. Научная школа профессора Лимберга Александра Александровича: к 125-летию со дня рождения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 38. № 1. С. 54–58.
  17. Bailey R. Special operations: a hidden chapter in the histories of facial surgery and human enhancement // *Med Humanit*. 2020 № 46 (2). pp. 115–123. doi: 10.1136/medhum-2019-011792
  18. Wallace R.D., Puente-Espel J., Konofaos P. The Management of Facial Fractures: The Legacy of William Milton Adams // *J Craniofac Surg*. 2020. № 31 (3). pp. 630–631. doi: 10.1097/SCS.00000000000006264
  19. Stewart C.K., Nicolaou M., Dheansa B., Williams L.A., Demetriades A.K. A historical analysis of surgery performed between 1941 and 1942 at the Bangour Maxillofacial and Plastic Surgery Unit, Scotland // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021. V. 74 № 9. P. 2387–2391. doi: 10.1016/j.bjps.2021.01.002
  20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 июля 2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».
  5. Nadyrgulova AR, Neveytseva OA. History of cataract surgery. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2016;4;3(14):56–66. (In Russian).
  6. Stolyarenko P, Bayrikov I, Dedikov D, Bayrikov A. History of development of maxillofacial traumatology (from Antiquity to the Present). Part 2. *Danish Scientific Journal*. 2020;40(1):33–48. (In Russian).
  7. Asaad M, Rajesh A, Zazo A, Banuelos J, Kaadan A. Albucasis: A Pioneer Plastic Surgeon. *Ann Plast Surg*. 2019;83(6):611–617. doi: 10.1097/SAP.0000000000002023.
  8. Ilyina VA, Mamedova AN. History of surgical treatment of cataracts. *Bulletin of medical internet conferences*. 2016;6;5:787. (In Russian).
  9. Shaye DA. The science of art: Leonardo Da Vinci and facial plastic surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;28(4):195–200. doi: 10.1097/MOO.0000000000000643.
  10. Ivanov SA, Shlyaga ID, Zalutsky IV. Nasal reconstruction: history of the procedure and the current state of problem. *Proceedings of the National Academy of sciences of Belarus. Medical series*. 2016;4:96–102. (In Russian).
  11. Andreev AA, Ostroushko AP. Ambrouise Pare — The first surgeon of the four French kings (to the 510<sup>th</sup> of birthday). *Journal of experimental and clinical surgery*. 2020;13;4(49):375. (In Russian).
  12. Pirogov NI. Sevastopol letters and memoirs. M., 1950. 365 p. (In Russian).
  13. Al-Benna S, Bruce-Chwatt A, Gohritz A. The origins of modern plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(11):2086–2102. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.095.
  14. Kravchuk EV, Elkova NL, Tolpееv VN, Gulyaev OA. Development of recovery and reconstructive face surgery in the works of domestic surgeons in the first half of the XX century. *Smolensk medical almanac*. 2020;3:111–113. (In Russian).
  15. Davydova RR. Vladimir Petrovich Filatov — great In Russian ophthalmologist. *Bulletin of medical internet conferences*. 2015;5;5:460. (In Russian).
  16. Grebnev GA, Guk VA, Iordanishvili AK. Scientific school of Professor Alexander Limberg: to the 125<sup>th</sup> anniversary of his birth. *Izvestia of the In Russian military medical academy*. 2019;38;1:54–58. (In Russian).
  17. Bailey R. Special operations: a hidden chapter in the histories of facial surgery and human enhancement. *Med Humanit*. 2020;46(2):115–123. doi: 10.1136/medhum-2019-011792.
  18. Wallace RD, Puente-Espel J, Konofaos P. The Management of Facial Fractures: The Legacy of William Milton Adams. *J Craniofac Surg*. 2020;31(3):630–631. doi: 10.1097/SCS.00000000000006264.
  19. Stewart CK, Nicolaou M, Dheansa B, Williams LA, Demetriades AK. A historical analysis of surgery performed between 1941 and 1942 at the Bangour Maxillofacial and Plastic Surgery Unit, Scotland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(9):2387–2391. doi: 10.1016/j.bjps.2021.01.002.

## References

1. Sorokina TS. *History of Medicine*: in 2 Vols. 13<sup>th</sup> ed., revised ed. Moscow: Publishing Center «Academy», 2018. 288 p. (In Russian)
2. Mahmudnazarov MI, Kurbonov UA, Gaffarova MA. About of rhinoplasties. *Avicenna Bulletin*. 2007;4:50–57. (In Russian).
3. Subotyalov MA. *Traditional Ayurvedic Medicine: sources, history and place in modern healthcare*: specialty 07.00.10 «History of science and technology»: dissertation's abstract for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2014. 50 p. (In Russian).
4. Basham A. *Civilization of Ancient India* / transl. from fr. E. Gavrilova. Yekaterinburg: Publishing House. U-Factoria, 2007. 496 p. (In Russian).

20. Order of the Ministry of Health and Social Development of the In Russian Federation of July 7, 2009. № 415n «On approval of Qualification requirements for specialists with higher and postgraduate medical and pharmaceutical education in the field of healthcare». (In Russian).

*Ответственный за переписку:* Суботялов Михаил Альбертович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, Российская Федерация, 630126, Новосибирск, ул. Виллойская, 28. E-mail: subotyalov@yandex.ru  
SPIN-код 9170–4604; ORCID 0000–0001–8633–1254

*Corresponding author:* Mikhail A. Subotyalov — PhD, MD, Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, 630126, Vilyuiskaya str., 28, Novosibirsk, Russian Federation, E-mail: subotyalov@yandex.ru  
ORCID 0000–0001–8633–1254