

На правах рукописи

Смолянинов Александр Александрович

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Селихова Марина Сергеевна.

Официальные оппоненты:

Коротких Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующий кафедрой;

Дубровина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, акушерско-гинекологический отдел Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, главный научный сотрудник.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» сентября 2024 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (<http://www.ksma.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.014.03

доктор медицинских наук, профессор



Карахалис Людмила Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные вопросам терапии и профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), данная проблема остаётся актуальной и имеет большое медицинское и социальное значение [Доброхотова Ю.Э., 2021; Кирокасян Е.В., 2021, Almeida С.С., 2019; Savaris R.F., 2020].

Значимо влияют на репродуктивный потенциал женщин хронические формы заболевания, которые приводят к формированию гнойно-деструктивных образований, бесплодию, невынашиванию беременности и снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [Баранов И.И., 2019; Пестрикова Т.Ю. 2019; Curry A, Williams T, 2019; Graesslin O., 2019].

Степень научной разработанности темы. В настоящее время имеется множество исследований и публикаций, посвящённых этиологическим, клиническим и морфологическим аспектам воспалительных заболеваний органов малого таза [Бурова Н.А., 2020, Кукарская И.И., 2021, De Carvalho N.S., 2019]. Определены факторы риска развития ВЗОМТ, среди которых указывается молодой возраст (до 25 лет) и особенности сексуального поведения [Хрянин А.А., 2019; Den Heijer С.Д.Ж., 2019].

Результаты многочисленных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов отражены в клинических рекомендациях МЗ РФ «Воспалительные болезни женских тазовых органов», вступивших в силу в 2021 году. В протоколе обращается внимание на нарушения барьерных механизмов защиты и локального противомикробного иммунитета, способствующих хроническому течению заболевания и активации аутоиммунных процессов.

В последние годы ряд исследований доказывают роль магния в функционировании иммунной системы как кофактора синтеза иммуноглобулина, связывании IgM, функции Т- и В-лимфоцитов. Работами значительного числа авторов показано, что магниedefицитное состояние сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [Гиляревский С.Р., 2019; Беляева М.А., 2020; Шейбак М.П., 2023]. В настоящее время доказана значимость магния для сохранения здоровья, в том числе и репродуктивного, в то же время в России дефицит этого микронутриента является распространённой проблемой [Громова О.А., 2019; Орлова С.В., 2020]. Доказана взаимосвязь уровня магния с функциональной морфологией матки и яичников [Спасов А.А., 2017].

В доступной нам литературе мы не встретили исследований по изучению влияния магниedefицитного состояния на течение ВЗОМТ, частоту развития нарушений менструального цикла и рецидивов в данной группе пациенток.

Однако накопленные данные, в том числе и экспериментальные, позволили предположить наличие взаимосвязи особенностей течения воспалительного процесса женских половых органов с уровнем магния в организме, а включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при ВЗОМТ может способствовать повышению эффективности лечения.

Цель исследования: повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток детородного возраста за счет усовершенствования комплекса лечебных мероприятий с учетом уровня магния в крови.

Достижение поставленной в работе цели предполагает решение **следующих задач:**

1. Изучить распространенность дефицита магния в популяции женщин репродуктивного возраста и определить его уровень в плазме крови у пациенток с ВЗОМТ и у клинически здоровых женщин.
2. Определить связь клинических проявлений и течение ВЗОМТ с уровнем магния в организме пациентки.
3. Оценить влияние дефицита магния на степень патоморфологических изменений матки и яичников при моделировании воспалительного процесса в эксперименте.
4. Оценить влияние дотации магния при моделировании воспалительного процесса матки и яичников на степень патоморфологических изменений внутренних половых органов.
5. Оценить значимость дефицита магния на течение хронического воспалительного процесса в эндометрии.
6. Усовершенствовать комплекс лечения острого или обострения хронического ВЗОМТ с учетом уровня магния у женщин детородного возраста и оценить его клиническую эффективность.

Научная новизна. Впервые доказано влияние уровня магния в плазме крови пациенток с воспалительным процессом внутренних половых органов на особенности клинических проявлений заболевания. Впервые доказана связь уровня магния в организме с тенденцией к хроническому течению и частотой рецидивов заболевания.

В настоящем исследовании впервые экспериментально доказана корреляция патоморфологических воспалительных изменений во внутренних половых органах с дефицитом магния в плазме крови и эритроцитах (значимое снижение прогестерон-позитивных ($p = 0,003$) и эстрадиол-позитивных ($p = 0,005$) участков исследуемых тканей).

Впервые доказана умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ($\rho = -0,34$; $p=0,03$) при хроническом воспалительном процессе в эндометрии.

На основании полученных данных впервые обоснована необходимость определения уровня магния у женщин детородного возраста при развитии ВЗОМТ и целесообразность включения препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при его значении в венозной крови менее $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л. Доказана клиническая эффективность модифицированной схемы лечения ВЗОМТ, что позволило снизить частоту рецидивов заболевания на 23,6% ($p=0,03$; ОШ = 3,61; 95%ДИ = 1,19;10,34) и нарушений менструального цикла на 34,9% ($p=0,001$; ОШ = 6,43; 95%ДИ = 2,02;20,3) в течение года после перенесённого острого эпизода.

Теоретическая и практическая значимость работы. Экспериментально доказана корреляция морфологических изменений эндометрия и тканей яичников при воспалении органов репродуктивной системы женщины с дефицитом магния в организме, что вносит новые данные в вопрос патогенеза воспалительного процесса внутренних половых органов.

На основании проведённого комплексного исследования были выявлены основные закономерности течения воспалительных заболеваний органов малого таза, частота возникновения рецидивов и нарушений менструальной функции в зависимости от уровня магния в крови пациенток, что доказано умеренной корреляцией между уровнем магния и величиной CD-138 ($\rho = -0,34$; $p=0,03$).

Полученные в ходе диссертационного исследования экспериментальные данные, статистическая и клиничко-лабораторная информация позволили разработать комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с дефицитом магния. Включение в комплекс лечебных мероприятий при ВЗОМТ препаратов магния у пациенток с низким его уровнем (менее $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л в плазме крови) позволило снизить длительность и выраженность клиничко-лабораторных проявлений острого воспалительного процесса, а также снизило частоту нарушений менструального цикла на 34,9%, рецидивов на 23,6% в течение года.

Методология и методы исследования. Выполнено исследование, включающее ретроспективный анализ, экспериментальное и проспективное клиничко-аналитическое научное исследование с использованием следующих методов: иммуногистохимического, клиничко-лабораторного, морфологического, математико-статистического, применяемых в медицинских исследованиях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Умеренный дефицит магния выявляется у 35,9% клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, развитие воспалительного процесса органов малого таза сопровождается умеренным дефицитом магния в 56% случаев ($p = 0,042$).

2. Экспериментально доказано, что воспалительный процесс на фоне дефицита магния приводит к нарушениям функциональной морфологии матки и яичников, что выражается в статистически значимом снижении площади эстрадиол-позитивных ($p = 0,005$) и прогестерон-позитивных ($p = 0,003$) участков тканей внутренних органов репродуктивной системы.

3. Своевременное выявление дефицита магния у пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ (менее $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л) и включение препаратов магния в комплекс лечения способствует снижению частоты рецидивов и нарушений менструальной функции, что позволяет сохранить репродуктивный потенциал женщин детородного возраста.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов основана на статистически значимом клиническом материале, применении современных высокоинформативных методов исследования и статистической обработке с использованием пакета Statistica 10.

Основные положения диссертационной работы были изложены и обсуждены на региональной конференции «Сохранение репродуктивного здоровья женщины», сентябрь 2021 г., Волгоград; на 15 Всероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», сентябрь 2020 г.; 80-й Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» Волгоград, 2022 г.; 24-й Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребёнка – приоритетные направления», Волгоград, 2022 г.

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 27 июня 2023 года (протокол №3) на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ.

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления

женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Личный вклад автора. Личное участие автора заключается в сборе первичного материала (90%), разработке дизайна эксперимента и в его проведении, анализе и внедрении результатов работы в практику (100%). Все научные положения и выводы автором сформулированы лично.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликована 12 работ, из них 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, включая 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенных исследований были внедрены и используются в работе ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение (г. Волгоград) и ООО «Лечебно-диагностическая клиника «Гинас» (г. Волгоград).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 рисунками и 32 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объем и методы исследования», 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 198 источников, из них 32 – зарубежных и 166 – отечественных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20–315–90096 «Особенности клинического течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста в условиях дефицита магния» 2020–2022 гг.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Этапы и методы исследования. Для достижения поставленной цели было проведено исследование, включавшее ретроспективную и проспективную части, а также экспериментальную часть. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

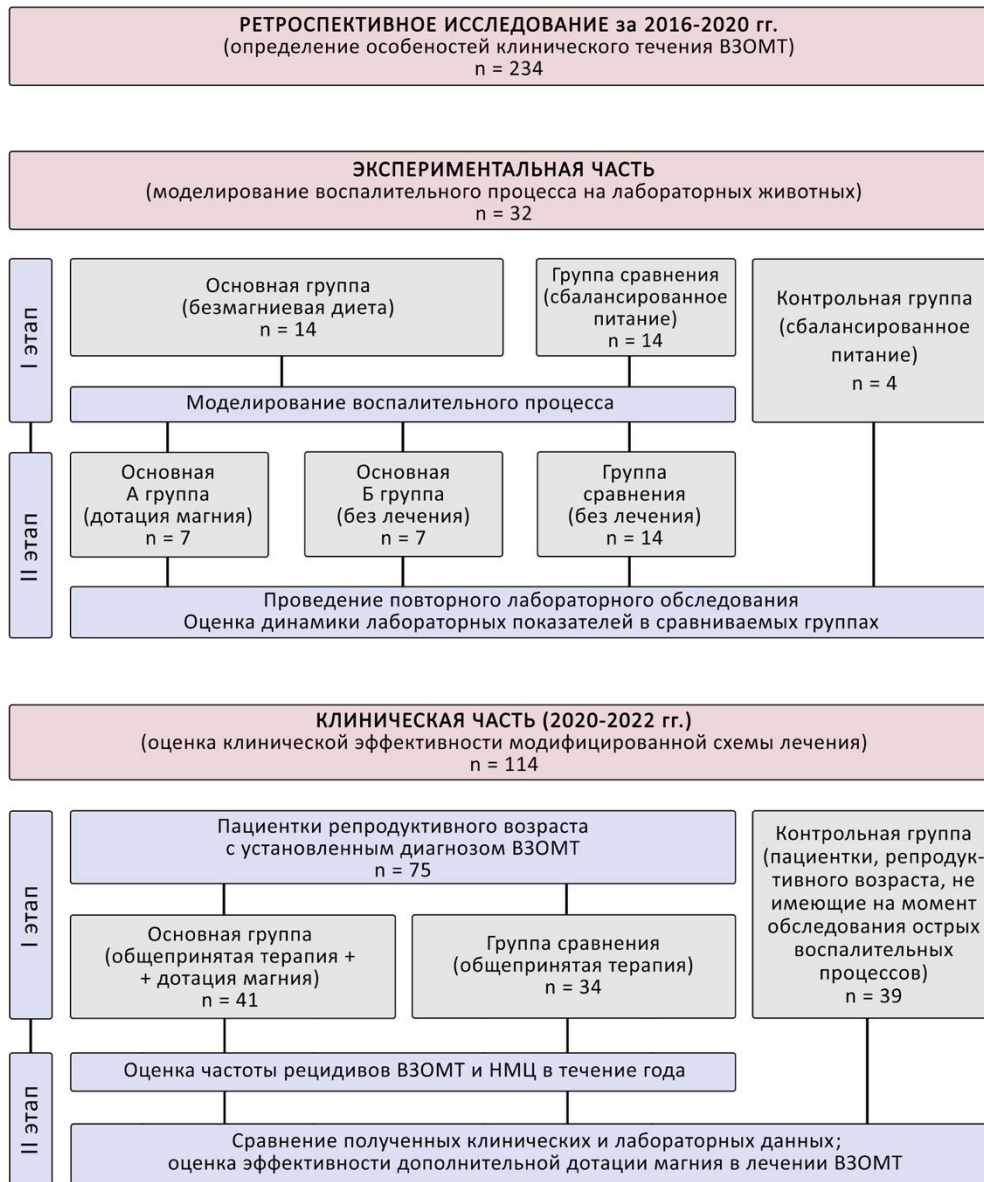


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Ретроспективная часть включала анализ 234 историй болезни пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ. В рамках клинической части исследования было проведено обследование 114 пациенток репродуктивного возраста, 75 из них с верифицированным диагнозом ВЗОМТ и 39 клинически здоровых пациенток, обратившихся в клинику с целью профилактического осмотра (контрольная группа). Пациентки с ВЗОМТ методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 34 женщины получали общепринятое лечение и вошли в группу сравнения, в комплекс лечебных мероприятий 41 пациентки дополнительно был включен препарат магния (магния оротата дигидрат) и они составили основную группу.

Критерии включения в исследование пациенток сравниваемых групп: возраст пациентки от 18 до 45 лет; верифицированный диагноз острого или обострение хронического заболевания органов малого таза; отсутствие острых

воспалительных процессов экстрагенитальной локализации; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования пациенток сравнимых групп: острые воспалительные процессы экстрагенитальной локализации; осложненные формы воспалительных заболеваний внутренних органов репродуктивной системы женщины, злокачественные опухоли любой локализации; наличие беременности на момент обследования, послеродовой период, отказ пациентки от участия в исследовании.

Обследование и ведение пациенток проводилось согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"», приказа Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"», клинических рекомендаций «Воспалительные болезни женских тазовых органов» от 2021 г.

Пациентки группы сравнения получали общепринятый комплекс лечения ВЗОМТ, который включал назначение антибиотиков широкого спектра действия, при наличии антибиотикограммы – с учетом чувствительности возбудителя. Чаще всего, в соответствии с клиническим протоколом, назначались: Цефтриаксон (250 мг, в/м, однократно) + Доксициклин (100мг, 1 таблетка, 2 раза в день, в течение 14 дней) + Метронидазол (500 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день, в течение 14 дней) или Левофлоксацин (500 мг, по 1 таблетке, 1 раз в день, в течение 14 дней) / Офлоксацин (400 мг, по 1 таблетке, 1 раз в день, в течение 14 дней) + Метронидазол (500 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день, в течение 14 дней).

Дополнительно назначались нестероидные противовоспалительные препараты в виде свечей (Дикловит, 50 мг, 1 суппозиторий, ректально, 2 раза в день, в течение 7 дней). Всем пациенткам с ВЗОМТ, которые имели нарушения микрофлоры влагалища, проводилась двухэтапная ее коррекция: Гексикон (16 мг, 1 суппозиторий, вагинально, 2 раза в день, в течение 10 дней) и Гинофлор Э (1 таблетка, вагинально, 1 раз в день, в течение 12 дней). При выявлении анемии (значение уровня Hb при общем анализе крови <120 г/л) назначалась таблетированная антианемическая терапия: ФеррумЛек (100 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день) или Сорбифер Дурулес (100+60 мг, 1 таблетка, 2 раза в день).

Пациенткам основной группы дополнительно назначался оротат магния в таблетированной форме (ООО «ПИК-ФАРМА ЛЕК», Россия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 7 дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день

ежедневно. Продолжительность курса приема препарата магния составила 4 недели согласно инструкции к препарату.

Распространенность дефицита магния оценивалась на основании специализированного опросника для установления дефицита магния, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014).

Помимо рутинных методов исследований всем пациенткам проводилось *определение концентрации магния* в плазме крови методом ионометрии. Данный метод основан на измерении электрического потенциала ионоселективного электрода, погруженного в исследуемый раствор, относительно электрода сравнения. Значение потенциала позволяет судить об активности присутствующих в растворе ионов.

У пациенток с ВЗОМТ и нарушениями менструального цикла с целью верификации хронического эндометрита проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия пероксидазно-антипероксидазным методом с применением первичных антител на плазмоциты (CD138) (clone VS 38c) производства «Дако», Дания, визуализирующая система En Vision. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

Ультразвуковое исследование малого таза проводилось всем обследованным пациенткам на аппаратах «Aloka SSD-5500» (Япония) с вагинальным датчиком PIC6-12-D, частотой 5,0-7,5 МГц; Aloka SSD-1000 (Япония) с вагинальным датчиком UST-5710, частотой 5,0-7,5 МГц. Срок наблюдения за пациентками после первого обращения за медицинской помощью составлял один год.

Эксперимент проводился на 32 половозрелых беспородных белых лабораторных самок крыс, закупленных в питомнике ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая», г. Москва и прошедших 2-х недельный карантин в лаборатории токсикологии НЦИЛС ВолгГМУ. Основную исследуемую опытную группу составили 14 особей самок крыс, на которых проводили моделирование алиментарного дефицита магния (снижение концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в крови и ниже 1,2 ммоль/л в эритроцитах) путем содержания их в течение трёх месяцев на безмагниевой диете аналогичной диете, производство фирмой MP Biomedicals (США) с добавлением полиминеральной и витаминной смеси (США). Скорость и глубину развития гипомagneмии у крыс, находящихся на безмагниевой диете, контролировали путем определения уровня содержания магния в плазме и эритроцитах животных, спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым.

Вторая исследуемая группа (группа сравнения) состояла из 14 особей самок крыс. Третью группу (контрольную) составили 4 особи самок крыс. Группа сравнения и контрольная группа в течение всего периода эксперимента получали сбалансированное питание в форме гранулированного комбикорма.

На втором этапе эксперимента в основной и группе сравнения был смоделирован воспалительный процесс внутренних половых органов путём внутрибрюшного введения Пирогенала (Липополисахарид *Salmonella typhi*; ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Россия). Выраженность воспалительного процесса оценивалась по данным показателей общего анализа крови, микроскопического исследования вагинального мазка, уровня С-реактивного белка в крови. После верификации воспалительного процесса основная группа была разделена на две равные подгруппы: основная группа А (7 особей) получала терапию препаратами магния, дозировка препарата рассчитывалась исходя из массы тела каждой особи с применением коэффициента для межвидового переноса доз. Основная группа Б в течение указанных дней эксперимента не получала препаратов магния.

После медикаментозной эвтаназии животных были изъяты органы репродуктивной системы (матка и яичники) для количественной и качественной оценки экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) в тканях эндометрия и яичников путём проведения иммуногистохимического анализа. На роторном микротоме «Microm HM 325» (Thermo scientific, США) изготавливались парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм, с последующей монтировкой на адгезивные стекла с поли-L-лизинном (Sigma-Aldrich, США). После депарафинизации проводили иммунофлуоресцентное окрашивание по общепринятому протоколу в «Dewax and HIER Buffer L» буфере (Thermo scientific, США). Ядра клеток докрасивали DAPI (Thermo Scientific, США).

Полученные результаты анализировали с помощью люминесцентного микроскопа AxioImager.A2 «Carl Zeiss» (Германия), при увеличении x200 и x400 с использованием программного обеспечения Ikaros «Meta Systems» (Германия). Уровень экспрессии эстрадиола и прогестерона в яичниках и матке оценивали путем подсчета площади иммунопозитивного материала в случайных полях зрения (мкм^2).

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета Statistica 10. В случае нормально распределенных данных рассчитывались средние значения и стандартные отклонения, при отсутствии соответствия - медианы и 25%, 75% квартили. Параметрический анализ проводился с использованием t-критерия, в качестве меры эффекта рассчитывался параметр d Коэна. Для оценки различий показателей более чем в

двух группах, применялся дисперсионный анализ (ANOVA), для попарных сравнений при наличии статистически значимых отличий применен post-hoc тест Тьюки. Непараметрический анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни (для независимых групп), W-критерия Вилкоксона (для связанных совокупностей), для сравнения данных в нескольких группах проводился ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Категориальные данные сравнивались после расчета относительных частот с использованием точного критерия Фишера, для оценки меры воздействия фактора рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95%ДИ). В качестве границы статистической значимости принят уровень $p=0,05$.

Для анализа отличий в сравниваемых группах и степени влияния совокупностей факторов на исход и течение заболевания построены прогностические модели, основанные на алгоритмах логистической регрессии и линейного дискриминантного анализа. Код написан с использованием библиотек scikit-learn, scipy, numpy на языке Python. В качестве метрик моделей рассчитывались значения точности, чувствительности, специфичности. Для оценки прогностической способности проведен ROC анализ с оценкой площади под кривой AUC, качество модели считалось высоким при $AUC > 80\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ показал, что у 97 (41,5%) пациенток воспалительный процесс внутренних органов репродуктивной системы был выявлен впервые. Большинство (137 – 58,6%) женщин получали лечение по поводу обострения хронического заболевания. Средний возраст пациенток ретроспективной группы исследования составил $34,5 \pm 6,54$ года, в группе с впервые возникшим ВЗОМТ – $32,7 \pm 6,33$ года, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ – $35,5 \pm 6,43$ лет ($p=0,001$, $d=0,44$).

Сочетанная патология матки и придатков значимо чаще диагностировалась среди пациенток с обострением хронического процесса (31,4%, $p = 0,02$; ОШ = 3,5; 95%ДИ = 1,2;10,8 между группами с впервые возникшим ВЗОМТ и рецидивирующим течением воспалительного процесса). Нарушения менструального цикла у пациенток с обострением хронического течения отмечалось значимо чаще, чем в группах с впервые возникшим ВЗОМТ ($p < 0,001$; ОШ = 3,52; 95%ДИ = 1,15;10,74 между сравниваемыми группами).

При хроническом течении заболевания значимо чаще выявлялись повышение эхогенности яичников ($p=0,02$; ОШ = 2,1; 95%ДИ = 1,13;3,8), УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоэхогенным содержимым ($p=0,036$; ОШ = 4,0; 95%ДИ = 1,1;14,5) и наличие свободной жидкости в

позадиматочном пространстве ($p=0,032$; ОШ = 2,3; 95%ДИ = 1,1/4,9). Впервые возникшему воспалительному процессу свойственна выраженность клинических проявлений ВЗОМТ (болезненность при пальпации нижних отделов живота и болезненность тракции шейки матки).

Результаты проведённого ретроспективного анализа свидетельствуют о преобладании хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза, приводящих к нарушениям менструального цикла и структурным изменениям придатков матки, что диктует необходимость модификации имеющихся схем лечения ВЗОМТ.

Целью экспериментального моделирования было изучение корреляции между выраженностью патоморфологических воспалительных изменений в тканях внутренних половых органах и уровнем магния в плазме и эритроцитах у лабораторных животных. Применение безмагниевой диеты у лабораторных животных основной группы в течение трёх месяцев привело к статистически значимому ($p=0,041$) снижению уровня данного микроэлемента, при этом наиболее существенное снижение концентрации магния было выявлено в эритроцитах ($p=0,037$). Уровень магния в плазме крови у лабораторных крыс основной группы составил $1,4\pm 0,23$ ммоль/л, у животных, получавших сбалансированную диету – $1,64\pm 0,28$ ($p = 0,036$). Уровень данного микроэлемента в эритроцитах составил $1,18\pm 0,12$ ммоль/л и $1,66\pm 0,38$ ммоль/л соответственно ($p = 0,04$).

Сопоставление основных лабораторных показателей с уровнем магния в эритроцитах указало на высокую отрицательную корреляцию с количеством палочкоядерных лейкоцитов (-0,71), среднюю отрицательную корреляцию с уровнем С-реактивного белка (-0,58).

После проведения дополнительной дотации магния показатели его концентрации в плазме крови в основной А и основной Б группах были значимо ниже контрольной группы ($p = 0,007$ и $p = 0,003$ соответственно), а в группе сравнения уровень магния был существенно выше, чем в основной Б группе ($p = 0,033$). Полученные в ходе эксперимента лабораторные данные показывают, что развитие воспалительного процесса внутренних половых органов сопровождается снижением уровня магния в крови, о чем свидетельствуют статистически значимые отличия в показателях у животных контрольной и группы сравнения. Дотация препаратов магния способствует повышению его уровня на фоне воспалительного процесса, однако не достигает показателя здоровых животных.

Иммуногистохимическое исследование тканей яичников и эндометрия лабораторных животных выявило следующие изменения в экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу. Площадь прогестерон-позитивных

участков эндометрия была значительно ниже в группах с моделированием воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой ($p = 0,019$ - между основной А группой и контрольной группой; $p = 0,003$ - между основной Б и контрольной группой, и $p = 0,004$ - между группой сравнения и интактными животными). При этом максимальное снижение площади иммунопозитивных участков наблюдалось в основной Б группе, однако статистической разницы между данной группой и группой сравнения выявлено не было ($p = 0,164$).

Максимальное снижение площади эстрадиол-позитивных участков в эндометрии так же наблюдалось в основной Б группе при почти идентичных значениях в трёх других группах. Однако статистической значимости данного снижения выявлено не было ($p = 0,263$ между основной Б группой и контрольной группой, $p = 0,223$ между основной Б группой и группой сравнения) (рисунок 2).

Исследование тканей яичников лабораторных животных также выявило существенное снижение площади прогестерон-позитивных участков в основной А ($p = 0,024$) и основной Б группе ($p = 0,032$) по сравнению с контрольной группой. Снижение площади эстрадиол-позитивных участков в яичниках наиболее выражено наблюдалось в основной Б группе ($p = 0,005$) и группе сравнения ($p = 0,028$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение площади эстрадиол-позитивных участков в основной Б группе по сравнению с группой сравнения ($p = 0,039$) (рисунок 3). Результаты экспериментального исследования доказывают значимое снижение площади прогестерон-позитивных и эстрадиол-позитивных участков в тканях яичников и эндометрии на фоне дефицита магния ($p = 0,024$).

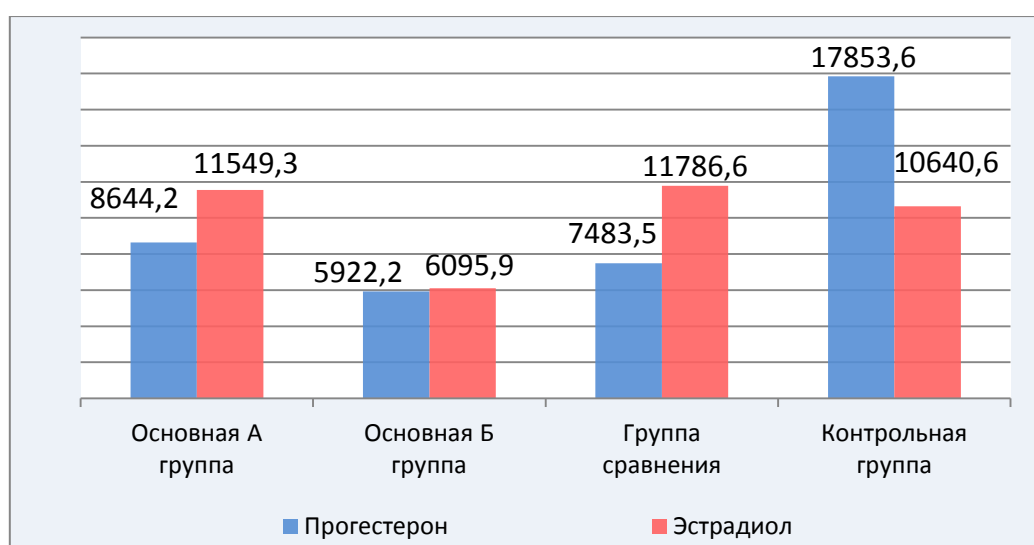


Рисунок 2 – Площадь иммунопозитивного материала в тканях эндометрия лабораторных животных (мкм²)

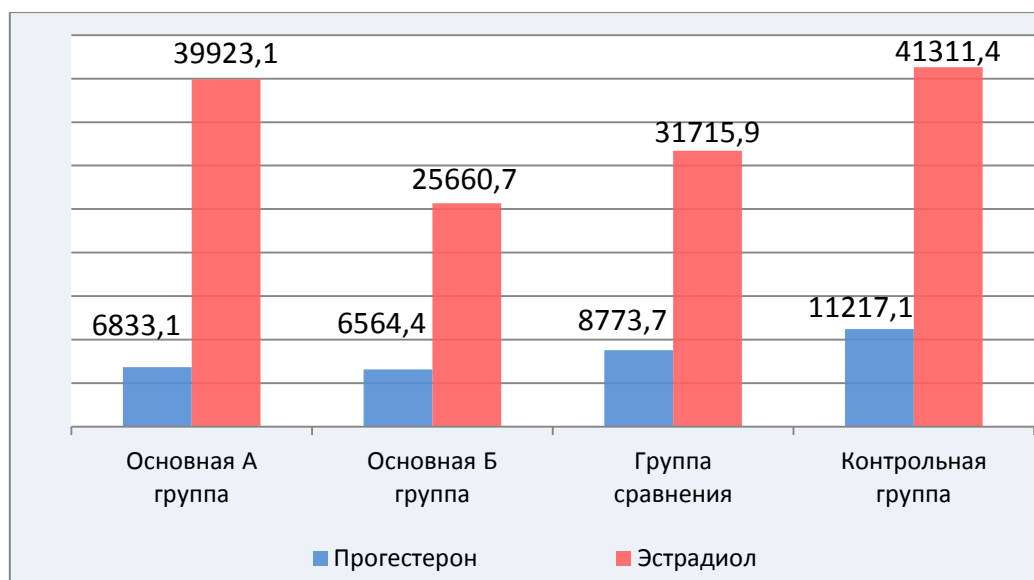


Рисунок 3 – Площадь иммунопозитивного материала в тканях яичников лабораторных животных (µm²)

Средний возраст пациенток, включенных в проспективное исследование, составил в основной группе $30,7 \pm 6,39$ лет, в группе сравнения – $32,1 \pm 6,35$ года, а в контрольной группе – $30,5 \pm 6,16$ лет ($p = 0,34$).

Наиболее частой предъявляемой жалобой у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ были боли внизу живота и диспареуния ($n = 70$; 93,3% и $n = 49$; 65,3% соответственно). Также пациентки с воспалительным процессом отмечали наличие обильных белей ($n = 39$; 52%) и повышенную раздражительность ($n = 45$; 60%). Болезненность при пальпации органов малого таза отмечало существенное количество женщин ($n = 62$; 82,7%), тогда как болезненность при тракции шейки матки была выявлена лишь у половины пациенток с ВЗОМТ ($n = 38$; 50,7%).

При исследовании частоты встречаемости данных показателей среди пациенток с впервые возникшим и обострением хронического течения воспалительного процесса была установлена значимая статистическая разница по нескольким из критериев. У женщин с впервые возникшим ВЗОМТ значимо чаще регистрировалась болезненность при пальпации органов малого таза ($p=0,018$; ОШ = 8,67; 95%ДИ = 1,16;17,9), а также болезненная тракция шейки матки ($p=0,037$; ОШ = 2,8; 95%ДИ = 1,05;7,5). В то же время у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса достоверно чаще регистрировались жалобы на повышенную утомляемость ($p=0,039$; ОШ = 3,32; 95%ДИ = 1,21;9,09) и раздражительность ($p=0,01$; ОШ = 3,53; 95%ДИ = 1,32;9,5), что подчеркивает наличие дефицита магния (рисунок 4).

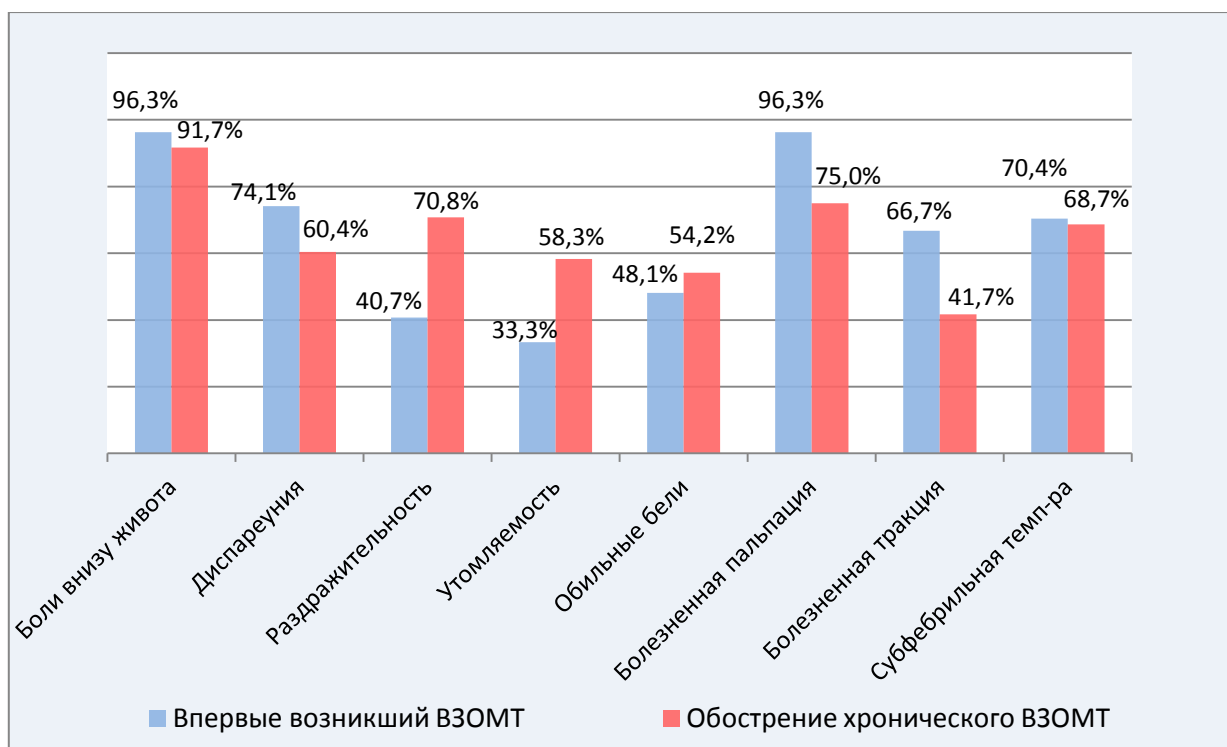


Рисунок 4 – Основные жалобы и клинические симптомы при впервые возникшем и обострении хронического ВЗОМТ

Результаты опроса по выявлению дефицита магния у пациенток проспективной группы представлены в таблицах 1 и 2. Полученные результаты свидетельствуют, что среди клинически здоровых женщин было значимо больше пациенток, относящихся к группе риска по дефициту магния (ОШ = 2,88; 95%ДИ = 1,29;6,38), в то время как у пациенток с имеющимся воспалительным процессом регистрировалось достоверно больше женщин с умеренным дефицитом магния (ОШ = 2,27; 95%ДИ = 1,12;5,04). Сравнение результатов прохождения опросника между группами с обострением хронического ВЗОМТ и впервые возникшим воспалительным процессом также показал достоверную разницу ($p = 0,02$).

Таблица 1 – Результаты опроса по выявлению дефицита магния у обследованных пациенток

Группа	Пациентки с ВЗОМТ		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	
Среднее количество баллов	19,81±5,77		16,74±5,46		0,007
Группа риска по дефициту магния	25	33,3	23	59	0,008
Умеренный дефицит магния	42	56	14	35,9	0,042
Дефицит магния	8	10,7	2	5,1	0,32

Таблица 2 – Результаты опроса по выявлению дефицита магния у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ

Группа	Впервые возникший ВЗОМТ		Обострение хронического ВЗОМТ		p
	n	%	n	%	
Среднее количество баллов	17,78±5,67		20,96±5,56		0,02
Группа риска по дефициту магния	12	44,4	13	27,1	0,129
Умеренный дефицит магния	14	51,9	28	58,3	0,59
Дефицит магния	1	3,7	7	14,6	0,14

Проведенное клиническое исследование выявило, что средний показатель уровня магния в крови у больных с острым воспалительным процессом внутренних половых органов или при обострении хронического течения ВЗОМТ составил $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л, что достоверно ниже, чем в группе клинически здоровых женщин – $0,84 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$, $d = 0,75$). Низкий уровень магния выявлен у 20 пациенток с острым ВЗОМТ (26,7%), в контрольной группе существенное снижение данного микроэлемента было выявлено у 3 пациенток (7,7%), что было значимо меньше ($p = 0,02$; ОШ = 4,36; 95%ДИ = 1,21; 15,76).

Сопоставление результатов специального опроса по выявлению дефицита магния и данных, полученных в ходе лабораторного исследования уровня данного микроэлемента, показывают четкую корреляцию данных и важность включения опросника в диагностический этап магнидефицитного состояния при ВЗОМТ.

Учитывая результаты экспериментальной части исследования, была изучена взаимосвязь между уровнем CD138 и содержанием в крови магния путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Обнаружена умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ($\rho = -0,34$; $p = 0,03$) (рисунок 5,6).

После противовоспалительного курса лечения показатели уровня магния в крови у пациенток основной группы с впервые возникшим воспалительным процессом увеличились до $0,81 \pm 0,057$ ммоль/л (в группе сравнения наблюдалось их снижение до $0,77 \pm 0,069$ ммоль/л), у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса - до $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л (в группе сравнения - $0,74 \pm 0,052$ ммоль/л, $p = 0,002$).

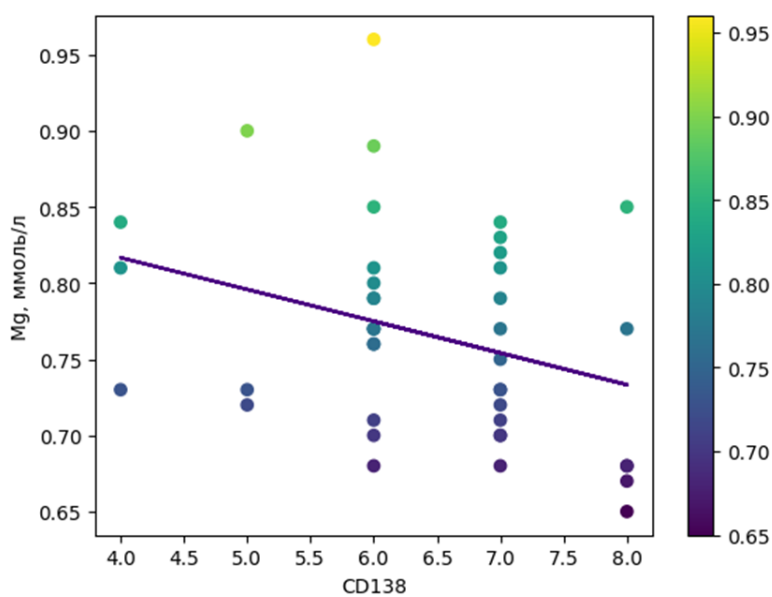


Рисунок 5 – Связь между концентрацией CD138 и уровнем магния в изучаемой группе

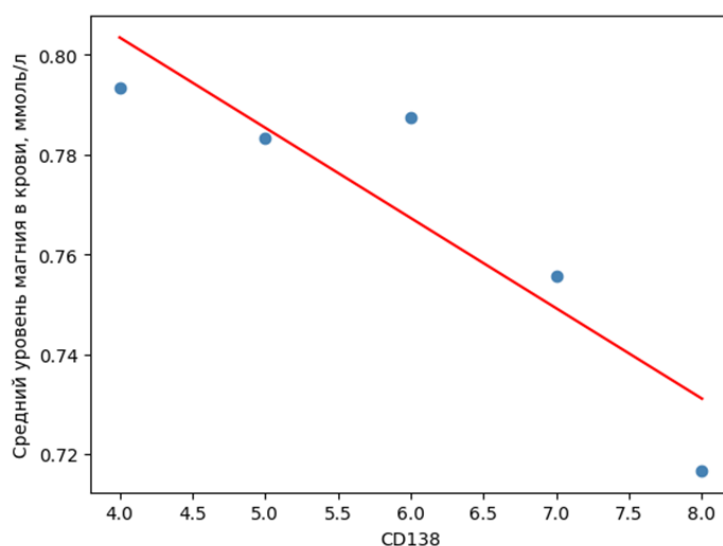


Рисунок 6 – Средний уровень содержания магния в крови в зависимости от концентрации CD138

Изучение данного лабораторного показателя спустя месяц показал его возрастание до $0,91 \pm 0,046$ ммоль/л при впервые возникшем воспалении и до $0,89 \pm 0,039$ ммоль/л при обострении хронического процесса на фоне дотации магния, что превысило показатель у пациенток контрольной группы ($0,84 \pm 0,07$ ммоль/л). В группе сравнения отмечено снижение уровня магния на фоне протекающего воспалительного процесса ($0,73 \pm 0,049$ ммоль/л и $0,71 \pm 0,055$ ммоль/л соответственно).

Проведенное через месяц ультразвуковое исследования органов малого таза у женщин с впервые возникшим ВЗОМТ выявило уменьшение частоты встречаемости повышенной эхогенности яичников (с 33,3% до 7,4%) и

эхогенности стенок маточных труб (с 55,6% до 29,6%), увеличения размеров яичников (с 40,7% до 11,1%), неоднородной структуры эндометрия (с 18,5% до 11,1%) и увеличения значения RI (с 63% до 7,4%). У пациенток группы сравнения значимо чаще регистрировались повышенная эхогенность стенок маточных труб (50% против 13,3% в основной группе) ($p = 0,039$) и неоднородность структуры эндометрия (25% против 0% в основной группе) ($p = 0,041$), что указывает на наличие существенных морфологических повреждений данных тканей. Данные УЗИ органов малого таза у пациенток сравниваемых групп при обострении хронического воспалительного процесса представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика УЗ-данных пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ.

УЗ-признак	На момент обращения			Через месяц наблюдения		
	Основная группа	Группа сравнения	p	Основная группа	Группа сравнения	p
Повышенная эхогенность яичников	30,8%	27%	0,79	3,8%	4,5%	0,91
Увеличение размеров, шарообразная форма яичников	34,6%	32%	0,84	7,7%	9,1%	0,87
Повышенная эхогенность стенок маточных труб	42,3%	50%	0,61	11,5% *	36,4% *	0,042
УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоехогенным содержимым	11,5%	13,6%	0,83	0%	0%	---
Неоднородная структура эндометрия	15,4%	18,2%	0,68	7,7% *	31,8% *	0,033
Значение RI	42,3%	45,5%	0,81	15,4%	18,2%	0,53
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	19,2%	18,2%	0,92	0%	0%	---

Сравнение основных показателей выявило статистически значимое снижение общего количества фолликулов в яичниках ($p = 0,004$ между группой сравнения и контрольной группой; $p = 0,044$ между группой сравнения и основной группой), а также уменьшение среднего диаметра фолликулов ($p = 0,029$ между группой сравнения и основной группой).

В течение года последующего наблюдения рецидив ВЗОМТ в основной группе произошёл в 14,6% случаев ($n = 6$), в группе сравнения – в 38,2% ($n = 13$,

$p=0,03$; ОШ = 3,61; 95%ДИ = 1,19;10,34). Кроме того, на последующие нарушения менструального цикла жаловалась почти половина пациенток группы сравнения ($n = 16$; 47,1%), в то время как в основной группе данный показатель составил 12,2% ($n = 5$), что достоверно ниже ($p=0,001$; ОШ = 6,4; 95%ДИ = 2,02/20,27). В контрольной группе нарушения менструального цикла были зарегистрированы в 15,4% случаев за год ($n = 6$, $p=0,004$; ОШ = 4,89; 95%ДИ = 1,63;14,67 между группой сравнения и контрольной группой). В течение последующего года 12,2% пациенток основной группы ($n = 5$) отметили наступление беременности. Подобный показатель в группе сравнения составил 8,8%, при этом в двух случаях (5,9%) беременность наступила путём применения вспомогательных репродуктивных технологий. В контрольной группе наступление беременности отмечали 15,4% женщин.

ВЫВОДЫ

1. Среди клинически здоровых женщин по данным специализированного опросника к группе умеренного дефицита магния относятся 35,9%, к дефициту магния – 5,1%. При развитии воспалительного процесса органов малого таза регистрировалось достоверно больше женщин с умеренным дефицитом магния – 56% и в два раза (10,7%) чаще с дефицитом магния (ОШ = 2,27; 95%ДИ = 1,12;5,04).

2. Показатель уровня магния в крови у клинически здоровых женщин составил $0,84 \pm 0,07$ ммоль/л, у пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ - $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л ($p < 0,001$, $d = 0,75$). Дефицит магния выявлен у 26,7% пациенток с ВЗОМТ и у 7,7% клинически здоровых женщин ($p = 0,02$; ОШ = 4,36; 95%ДИ = 1,21;15,76).

3. Дефицит магния способствует хроническому течению ВЗОМТ с преобладанием сочетанной патологии матки и придатков ($p = 0,02$; ОШ = 3,5; 95%ДИ = 1,2;10,8 между группами с первичным ВЗОМТ и обострением хронического воспалительного процесса) и нарушением менструального цикла ($p < 0,001$; ОШ = 3,52; 95%ДИ = 1,15;10,74 между сравниваемыми группами).

4. При экспериментальном моделировании воспалительного процесса внутренних половых органов при помощи иммуногистохимического исследования доказано значимое снижение площади прогестерон-позитивных и эстрадиол-позитивных участков в тканях яичников и эндометрии на фоне дефицита магния ($p = 0,024$).

5. При хроническом воспалительном процессе в эндометрии обнаружена умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ($\rho = -0,34$; $p = 0,03$).

6. Включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при остром или обострении хронического течения ВЗОМТ позволило снизить у пациенток в течение года частоту нарушений менструального цикла на 34,9% ($p=0,001$; ОШ = 6,4; 95%ДИ = 2,02/20,27); рецидивов заболевания на 23,6% ($p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам при верификации диагноза ВЗОМТ рекомендуется использовать специализированный опросник для установления дефицита магния, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014). При количестве баллов более 8 показано проведение анализа на содержание уровня магния в плазме крови. При получении значения уровня магния в плазме крови менее $0,79 \pm 0,065$ ммоль/л следует расценивать как низкое содержание магния.

2. При выявлении низкого содержания магния в крови у пациентки с острым воспалительным процессом гениталий или с обострением хронического ВЗОМТ в комплекс лечебных мероприятий рекомендуется дополнительно включать препараты магния.

3. При выборе препарата следует отдавать предпочтение таблетированным формам с высокой биодоступностью. Препаратом первой линии рекомендован оротат магния, который назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 7 дней, затем по 1 таблетке 2–3 раза в день ежедневно. Продолжительность курса лечения — 4 недели.

4. Включение препаратов магния в комплексное лечение ВЗОМТ обеспечивает более благоприятное клиническое течение заболевания, что проявляется в быстром купировании болевого синдрома, снижение длительности субфебрилитета, более быстрой нормализации лабораторных показателей крови.

5. Включение препаратов магния в комплексное лечение ВЗОМТ способствует сохранению рецепторного аппарата эндометрия и яичников, что клинически подтверждается снижением числа рецидивов и уменьшением случаев нарушения менструального цикла у пациенток после перенесенного ВЗОМТ в течение года.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты исследования создают основу для разработки эффективной терапии нарушений менструального цикла на фоне воспаления с учетом уровня магния в крови, что позволит проводить превентивные мероприятия.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Селихова, М.С. Роль гормональной контрацепции в сохранении репродуктивного потенциала пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Смольянинов // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.2, №2. – С. 102-106. (Перечень ВАК)**
- 2. Антибиотикотерапия при ВЗОМТ / И.А. Репин, М.С. Селихова, А.А. Смольянинов [и др.] // Forcipe. – 2019. – Т.2, № S1. – С.164.**
- 3. Антибиотикотерапия при ВЗОМТ в современных условиях / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Смольянинов [и др.] // Студенческий вестник. – 2019. – № 6-2(56). – С. 19-22.**
- 4. Селихова, М.С. Репродуктивное здоровье женщины и дефицит магния / М.С. Селихова, А.А. Смольянинов, Л.С. Калачёва // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4(72). – С.3-8. (Перечень ВАК)**
- 5. Микробиота женских половых органов при воспалительных заболеваниях органов малого таза / П.А. Солтыс, Н.А. Хакпиша, И.А. Репин, А.А. Смольянинов // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (г.Волгоград, 24-27 апреля 2019 г.) : сборник трудов. – Волгоград, 2019. – С.11.**
- 6. Селихова, М.С. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные акценты проблемы / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Смольянинов. – Волгоград : Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. – 216 с.**
- 7. Селихова, М.С. Показатели уровня магния в крови при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / М.С. Селихова, А.А. Смольянинов // Медицинский альманах. – 2021. – № 1(66). – С.29-33. (МБД Scopus)**
- 8. Селихова, М.С. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс, А.А. Смольянинов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т.20, № 2. – С.58-65. (Перечень ВАК)**
- 9. Смольянинов, А.А. Современный подход к терапии сальпингоофорита через призму новых клинических рекомендаций / А.А. Смольянинов // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 5(1). – С.35-40. (Перечень ВАК)**

10. **Смолянинов, А.А.** Влияние уровня магния в крови на течение и исход ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста / **А.А. Смолянинов** // Студенческий вестник : электронный научный журнал. – 2022. – №42(234). – URL: <https://studvestnik.ru/journal/stud/herald/234>.

11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622246 Российская Федерация. Показатели уровня магния и выраженности воспалительного процесса у лабораторных животных (крысы) : № 2022622124 : заявл. 01.09.2022 : опубл. 14.09.2022 / М. С. Селихова, А. А. Смолянинов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

12. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622273 Российская Федерация. Показатели уровня магния и выраженности воспалительного процесса у женщин репродуктивного возраста с диагнозом ВЗОМТ : № 2022622121 : заявл. 01.09.2022 : опубл. 19.09.2022 / М. С. Селихова, А. А. Смолянинов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс

СРБ – С-реактивный белок

ФНО – фактор некроза опухоли

GFAP – глиофибрилярный кислый протеин

NSE – нейронспецифическая енолаза

Научное издание

Смолянинов Александр Александрович

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук