

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

КРУГЛЯК
Диана Анатольевна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ АПЛАЗИИ ВЛАГАЛИЩА У ДЕВУШЕК**
3.1.4. акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:
доктор медицинских наук
Буралкина Н.А.
доктор медицинских наук
Ипатова М.В.

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АПЛАЗИИ ВЛАГАЛИЩА И МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Эпидемиология, классификация, эмбриогенез и этиопатогенез синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (СМРКХ).....	12
1.2. Клинико-диагностические особенности СМРКХ.....	18
1.3. Методы лечения аплазии влагалища и матки.....	21
1.4. Физиотерапия в лечении пациенток с СМРКХ.....	31
1.5. Психологические и социальные аспекты пациенток с СМРКХ.....	36
1.6. Молекулярно-биологические механизмы растяжимости тканей.....	39
1.7. Ультразвуковая эластография (sonoэластография).....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Материал исследования.....	47
2.2. Дизайн исследования.....	48
2.3. Методы исследования.....	49
2.3.1. Общеклинические методы исследования.....	51
2.3.2. Гормональное исследование.....	52
2.3.3. Анкетирование.....	52
2.3.4. Ультразвуковое исследование.....	54
2.3.5. Эластографическое исследование.....	55
2.3.6. Иммуноферментный метод исследования.....	56
2.3.7 Метод жидкостной цитологии.....	56
2.3.8. Методика проведения лечебных процедур.....	57
2.3.9. Статистические методы оценки данных.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности строения половых органов пациенток с СМРКХ.....	59

3.2. Медико-психологическое тестирование девочек с СМРКХ.....	70
3.2.1. Исследование тревожности.....	70
3.2.2. Оценка самочувствия, активности, настроения.....	72
3.3. Специальные лабораторные (сывороточный уровень фибулина-5) и инструментальные (ультразвуковая эластографии тканей «влагалищной ямки») методы исследования пациенток с СМРКХ.....	74
3.4. Сравнительный анализ лечения пациенток с аплазией влагалища по унифицированной методике кольпоэлонгации и в сочетании с физиовоздействием и показателей альгометрии по визуально-аналоговой (ВАШ) и вербально-ранговой (ВРШ) шкалам.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пороки развития женских половых органов составляют 4-14% от всех врожденных аномалий [37, 67], за последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты выявления пороков развития различных органов и систем [37], в том числе и аномалий развития гениталий у девочек [67]. Наиболее неблагоприятной аномалией в социальном плане, является аплазия влагалища и матки, которая встречается при синдроме (СМРКХ) [65] с частотой 1 на 4500-5000 живорожденных детей женского пола [92, 155, 163]. Этиологические факторы данного заболевания не установлены, что не позволяет разработать профилактические мероприятия по минимизации порока [67]. Эта патология не является угрожающей для жизни, но является серьезной междисциплинарной проблемой, приводящей к психологическим, социальным и репродуктивным сложностям. Достижения в области медицины позволяют реализовать репродуктивную функцию при абсолютном бесплодии (маточный фактор) с помощью суррогатного материнства или трансплантации матки [30, 189]. Однако, невозможность половой жизни становится источником тяжелейших переживаний.

Единственным методом лечения заболевания является формирование искусственного влагалища (кольпопоэз) [2, 61, 70, 98]. Существует ограниченное количество оперативных и консервативных способов создания функционально пригодного неовлагалища [28], но ни один из них не является максимально надежным и стойким на сегодняшний день. В каждом используемом методе необходим дифференцированный подход и оценка психологической готовности пациентки [103, 106]. В качестве первой линии терапии в различных странах мира (Великобритании, Австралии, США, России) применяют вагинальную дилатацию (в России применяется термин «кольпоелонгация») – манипуляцию бескровного углубления промежности с помощью различных механических приспособлений [9, 11, 68, 153, 159, 201]. В России данный метод используется уже более 40 лет для лечения пациенток с аплазией влагалища [11, 53, 68, 69, 78]. С 2013 года

Американская коллегия акушеров-гинекологов рекомендует использовать дилатацию на начальном этапе коррекции порока [107, 159], в связи с отсутствием хирургического риска и более высокой эффективности (43 - 94,5%) [156]. Метод оказался оптимальным, экономически эффективным, безопасным и весьма успешным (до 90-96%) при компетентном консультировании и эмоциональной подготовке [92, 95, 159, 167]. В тоже время хирургические технологии могут иметь осложнения, такие, например, как структуры, стенозы, дефицит лубрикации, недостаточность длины неовагины [70, 92].

Успех стандартной кольпоэлонгации во многом зависит от индивидуальных особенностей тканей, а именно их растяжимости, которая обусловлена возрастными особенностями структуры эластических волокон. Растяжимость и готовность к реконструкции в наибольшей степени возможна в периоды активного роста организма. Одним из таких является половое созревание, именно поэтому создание неовлагалища механическим путем наиболее оправдано в пубертатном периоде жизни. В тоже время, при начале кольпоэлонгации в подростковом возрасте, врач имеет возможность заранее психологически подготовить девочку к имеющейся у нее проблеме до вступления во взрослую жизнь, а также оценить эффективность консервативной тактики и при ее неудаче определить сроки и персонализировать вид хирургической коррекции порока [159, 167, 180]. Совершенствование метода кольпоэлонгации, с целью повышения её эффективности, традиционно шло по пути применения различных локальных лекарственных (гормональных и негормональных) средств (при использовании методики Шерстнева Б.Ф.) [81].

Также имеются данные о применении физиотерапии при формировании неовлагалища, что позволило предположить возможность использования физических факторов у девочек-подростков. Кольпоэлонгация и ультразвуковая терапия, с локализацией на промежность, оказывают синергетический эффект, что способствует оптимизации результата в более короткие сроки и устраниению боли, связанной с растяжением вагинальных тканей [161]. Однако, до настоящего

времени не предложено контактного преформированного лечебного физиовоздействия при аплазии влагалища.

Кроме того, не существует методов оценки плотности тканей так называемой «влагалищной ямки» или ее области. В других сферах медицины для исследования структуры биологических тканей используется ультразвуковая (УЗ) эластография. Это инновационный метод ультразвуковой визуализации сдвиговых упругих характеристик тканей, применяется для диагностики патологии молочной железы и печени, считается перспективным и влияет на выбор лечебной тактики [83]. Также, отсутствуют исследования, направленные на изучение анатомических и топических особенностей промежности у пациенток с аплазией влагалища. Недостаточно изучены молекулярно-биологические механизмы растяжимости «влагалищной ямки». Возможно, полученные данные позволят пролить свет на причину различной растяжимости тканей при формировании неовлагалища, модернизировать лечебный подход и повысить эффективность предоставляемой медицинской помощи этой группе пациентов. Данное исследование внесет свой вклад в одно из направлений государственной программы «Развития здравоохранения» (2018-2025 гг.) по развитию и внедрению инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины в постановлении правительства РФ №1640 от 26.12.2017г.

Степень разработанности темы

В структуре гинекологической патологии среди девочек пороки развития матки и влагалища составляют 6,5% [9]. Кольпоэлонгация – это бескровный, достаточно эффективный метод (90-96%) [92, 159], позволяющий сформировать неовагину и не требующий обязательно дебюта половой жизни [65]. Однако, на сегодняшний день не разработан протокол ведения пациенток с аплазией влагалища, отсутствуют прогностические критерии эффективности кольпоэлонгации, неизвестно о влиянии физиовоздействия на растяжимость ткани вульвы, данные по психоэмоциальному статусу пациенток во время лечения разрозненны и мало изучены, следовательно, не имеется персонифицированного

подхода к лечению. Указанные обстоятельства определили цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Разработать персонифицированный алгоритм ведения пациенток с аплазией влагалища с применением физиотерапевтического воздействия

Задачи исследования

1. Представить клинико-анамнестические данные и особенности психоэмоционального статуса девушек с аплазией влагалища и матки.
2. Охарактеризовать анатомо-топографические и тканевые особенности наружных половых органов и «влагалищной ямки» с учетом ультразвуковой эластографии и уровня сывороточного белка эластинового звена (фибулин-5) у изучаемой когорты пациенток.
3. Обосновать и апробировать применение кольпоэлонгации в сочетании с физiovоздействием (тепло-магнито-вибротерапия) по сравнению со стандартной методикой.
4. На основании полученных данных представить алгоритм ведения пациенток с аплазией влагалища и матки.

Научная и теоретическая новизна

Впервые дана характеристика тканей «влагалищной ямки» методом ультразвуковой эластографии и установлена его прогностическая значимость.

Впервые у девушек с аплазией влагалища и матки определен сывороточный уровень белка - фибулина-5, участвующего в синтезе эластиновых волокон и установлено его снижение с возрастом.

Впервые предложена математическая формула, позволяющая прогнозировать конечную длину неовлагалища на основании данных ультразвуковой эластографии тканей «влагалищной ямки» и интенсивности болевых ощущений во время процедуры кольпоэлонгации.

Практическая значимость

Впервые применен метод тепло-магнито-вибротерапии в комплексе со стандартной кольпоэлонгацией у девушек с аплазией влагалища и матки и доказана его эффективность.

Применен метод ультразвуковой эластографии и показана его диагностическая ценность для прогнозирования растяжимости тканей «влагалищной ямки» и конечной длины неовлагалища.

Уточнены анатомические особенности строения наружных половых органов у девочек-подростков с СМРКХ: присутствие гимена и «влагалищной ямки», выстланной многослойным плоским неороговевающим эпителием с наличием палочкой флоры.

Дана оценка психоэмоционального статуса у девушек с аплазией влагалища и матки до и после лечения.

Разработан и апробирован персонализированный подход к ведению девушек с аплазией влагалища и матки.

Положения, выносимые на защиту

1. Особенностями наружных половых органов у девушек с аплазией влагалища и матки являются присутствие гимена и «влагалищной ямки», выстланной многослойным плоским неороговевающим эпителием, с наличием палочковой флоры. Девочки-подростки с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера характеризуются наличием в малом тазу маточногоrudimenta или двух маточныхrudimentov, с признаками функциональной активности у каждой пятой и в сочетании с пороками развития почек у каждой третьей.
2. Девочки-подростки с аплазией влагалища и матки имеют высокий уровень ситуационной, личностной тревожности и неблагоприятное психоэмоциональное состояние. После проведенного лечения повышается настроение и самочувствие, уровень тревожности снижается до умеренного и низкого.
3. Ультразвуковая эластография позволяет определить плотность и прогноз растяжимости тканей «влагалищной ямки» у пациенток с Майера-Рокитанского-

Кюстера-Хаузера. Представленность зелёного цвета (более 38,1%) является положительным прогностическим показателем прироста длины неовлагалища и позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать его конечную длину. Растворимость тканей неовлагалища снижается с возрастом и обусловлена значимым снижением сывороточного уровня белка эластинового звена фибулина-5.

4. Проведение курсовых процедур кольпоэлонгации позволяет сформировать необходимую анатомическую длину неовлагалища для возможности половой жизни. Сочетанное использование кольпоэлонгации с преформированным трехкомпонентным физиовоздействием способствует созданию неовлагалища в более короткие сроки по сравнению со стандартной методикой и сокращает длительность госпитализации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе научного направления исследования и темы, разработке цели и задач, клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациенток, лечение с проведением физиотерапевтических процедур по разработанным и отработанным им методикам. Автор самостоятельно проводила анализ, статистическую обработку и обобщение полученных данных, публикацию основных результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерства и гинекология.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XV Юбилейном Всероссийском форуме «Здравница – 2015» (Москва, 26-28 мая 2015 г.), II Научно-практической конференции с международным участием Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков (Москва, 26-29 апреля 2016 г.), IV Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции «Реабилитация и профилактика – 2016» (в медицине и психологии) (Москва, 7-8 октября 2016 г.), XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 17–20 января 2017 г.), III Международном Конгрессе «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина» (Москва, 23-24 октября 2017 г.), 26th European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (France, Paris, 8-10 March 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2019 г.), XXV Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2–4 апреля 2020 г.), III Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодёжи» (Москва, 16-18 апреля 2019 г.), V Ежегодном Конгрессе «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина» (Москва, 30-31 октября 2019 г.), XVIII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2020» (Москва, 17-18 сентября 2020 г.), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 28-30 сентября 2020 г.) и 15-ом Европейском конгрессе по педиатрии и подростковой гинекологии (Нидерланды, Роттердам, 2021 г.). Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции 17.12.2020 г. и на заседании аprobационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (28.12.2020 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм ведения пациенток с аплазией влагалища и матки, основанный на результатах исследования внедрены в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов 2-го гинекологического отделения (отделение гинекологии детей и подростков) и гинекологического отделения восстановительного лечения ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России. Материалы диссертации используются в лекционном курсе при обучении клинических ординаторов, аспирантов, повышении квалификации врачей, проходящих обучение на базе ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” и кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), на семинарах, симпозиумах, форумах. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 7 - в рецензируемых научных журналах, получено 2 патента.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 126 страницах, содержит 17 таблиц, 21 рисунок, 2 формулы, 5 приложений. Библиографический указатель содержит 207 литературных источников, в том числе 89 - на русском и 118 - на английском языках.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АПЛАЗИИ ВЛАГАЛИЩА И МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, классификация, эмбриогенез и этиопатогенез синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (СМРКХ)

Пороки развития женских половых органов составляют 4-14% от всех врожденных аномалий [37, 67], за последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты выявления пороков различных органов и систем [37], в том числе и аномалий развития гениталий у девочек [67]. Пороки развития органов репродуктивной системы являются полииатиологичными, связанными с хромосомными и генными нарушениями, с результатом тератогенного воздействия на плод различных факторов, гормональными изменениями в период органогенеза [2, 26, 54, 75, 86, 108, 178, 191]

Существует множество классификаций пороков развития половых органов, основывающихся на различиях эмбриогенеза, результатов рентгенологического исследования, на отдельных клинико-анатомических формах. В России признана классификация Е.А. Богдановой и Г.Н. Алимбаевой (1991), в которой рассматриваются пороки, клинически проявляющиеся в пубертатном возрасте [67].

Класс I – атрезия девственной плевы (варианты строения девственной плевы).

Класс II - полная или неполная аплазия влагалища и матки:

- полная аплазия матки и влагалища (синдром Рокитанского-Кюстера-Майера);
- полная аплазия влагалища и шейки матки при функционирующей матке;
- полная аплазия влагалища при функционирующей матке;
- частичная аплазия влагалища до средней или верхней трети при функционирующей матке.

Класс III – пороки, связанные с отсутствием слияния или неполным слиянием парных эмбриональных половых протоков:

- полное удвоение матки и влагалища;
- удвоение тела и шейки матки при наличии одного влагалища;
- удвоение тела матки при наличии одной шейки матки и одного влагалища (седловидная матка или двурогая матка или матка с полной и неполной внутренней перегородкой или матка сrudиментарным функционирующим замкнутым рогом).

Класс IV – пороки, связанные с сочетанием удвоения и аплазии парных эмбриональных половых протоков:

- удвоение матки и влагалища с частичной аплазией одного влагалища;
- удвоение матки и влагалища с полной аплазией обоих влагалищ;
- удвоение матки и влагалища с частичной аплазией обоих влагалищ;
- удвоение матки и влагалища с полной аплазией всего протока с одной стороны (однорогая матка).

С 2011 года Е.А. Богданова объединила III и IV классы в один [3].

У девочек с гинекологической патологией пороки развития матки и влагалища составляют 6,5% [1, 9]. Самыми частыми среди них являются аплазия матки и влагалища и пороки, связанные с нарушением оттока менструальной крови [67]. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хауизера) является крайней степенью врожденного дисморфогенеза [2, 26, 75] среди всех случаев врожденной патологии органов репродуктивной системы. Частота встречаемости таких пациенток 1 на 4000-5000 новорожденных девочек [2, 155, 159]. Впервые синдром был описан в начале 19 века немецким ученым Майером при отсутствии влагалища у мертворожденных девочек с множественными пороками развития [154].

Как известно, различные аномалии формируются в период эмбрионального развития организма, который включает 2 фазы: бластогенез (до 28 дней развития) и органогенез (с 29 до 56 дня). Генные влияния в период бластогенеза сказываются на всем зародыше. Чем раньше развивается порок в эмбриональном периоде, тем серьезнее проявления в последующем [96]. СМРКХ – это результат неудачного развития между 5 и 6 неделями беременности [151, 152, 200]. По теории Мюллера с 4-й по 20-ю неделю внутриутробного развития происходит процесс

формирования женских половых органов. Из мезодермы образуются парные мезонефральные – вольфовы протоки (из собирательных канальцев первичной почки) и латеральнее от них – парамезонефральные – мюллеровы протоки (из эпителия урогенитальной складки). У плодов женского пола происходит рост и слияние мюллеровых протоков в каудальном направлении с образованием маточно-влагалищных полостей, разделенных перегородкой, с последующей редукцией перегородки в краиальном направлении. В результате формируются маточные трубы, единая матка, шейка и влагалище. Образование влагалища завершается к 20 недели эмбрионального развития в результате слияния урогенитального синуса (нижняя треть влагалища и преддверие) и каудального отдела мюллеровых протоков (верхние 2/3 влагалища). Нарушения на любом из этапов развития мюллеровых протоков приводят к возникновению аномалий матки и влагалища: при отсутствии роста парамезонефральных протоков в каудальном направлении формируется аплазия влагалища и матки, при не слиянии протоков с урогенитальным синусом – к частичной аплазии влагалища, протяженность которого зависит от степени задержки роста протоков, при не рассасывании общей стенки протоков после их слияния – к удвоению матки и влагалища. Вольфовы протоки регressingируют и остаются в виде пара- и эпиофорона, располагающихся в собственной связке яичника, и, иногда, в виде гарннеровых ходов и кист вдоль боковых стенок влагалища (Рисунок 1) [29, 61].

Рисунок 1. Эмбриогенез (6-20-я неделя гестации).



Ряд авторов на основании клинического материала, придерживаются теории, что влагалище формируется из мезонефральных (вольфовых) протоков, а не мюллеровых [6, 90]. Матка предположительно образуется при слиянии мезонефральных протоков с гонадными тяжами (гонады закладываются на центральной стороне мезонефроса). Преддверие влагалища возможно является частью урогенитального синуса [6]. Однозначного механизма развития пороков половых органов нет, появившиеся новые данные, не совпадающие с общепринятыми закономерностями морфогенеза органов половой системы, свидетельствуют о необходимости продолжения дальнейших исследований, накопления фактов и их обсуждения [38].

Известно, что Рокитанский [177] и Кюстер [140], изучая патофизиологию и патологическую анатомию нарушений развития женских половых органов, утверждали, что при этом пороке развития часто отсутствует и матка, в сочетании с аномалиями других органов и систем. Хаузер [132] обобщил данные между аплазией матки и влагалища и аномалиями развития скелета и почек [2].

СМРКХ характеризуется физиологически развитыми вторичными половыми признаками (женский фенотип), нормальным женским кариотипом (46, XX), врожденным отсутствием матки и влагалища или отсутствием матки и верхних 2/3 влагалища [143, 159] и нормально функционирующими яичниками [2, 119, 172, 192]. По данным зарубежной литературы СМРКХ подразделяют на три варианта. Первый вариант – типичный (простой или изолированный) характеризуется отсутствием матки и влагалища. Второй вариант называют атипичным или сложным. Для него характерно кроме отсутствия матки и влагалища еще и почечная или скелетная патология [193]. Третий вариант – MURCS-ассоциация (синдромокомплекс, включающий аплазию мюллеровых протоков, почечную дисплазию и патологию шейно-грудного отдела позвоночника) [104, 195]. Некоторые авторы атипичный вариант и MURCS-ассоциация зачастую отождествляют [114]. Другие исследователи считают, что типичный вариант и MURCS-ассоциация – это два разных синдрома [185, 194]. По данным исследования проведенного Oppelt et al. (2006) встречаемость типичной

формы синдрома составляет 47%, атипичной – 21%, MURCS-ассоциация – 32% случаев [104]. Отечественные авторы указывают, что аномалии развития матки и влагалища в 77,9% случаев сочетаются с отклонениями в развитии других органов и систем, в 33,3% случаев – с пороками мочевыделительной систем [13]. Пороки органов мочевыделительной системы характеризуются аплазией почки, дистопией (тазовой или поясничной) единственной почки, одной или обеих, гипоплазией одной из почек, L-образной или подковообразной почкой, аплазией одной почки и перекрестной дистопией мочеточника. Патология опорно-двигательного аппарата при СМРКХ проявляется от сколиоза до синдрома Клиппеля-Фейля (врожденный порок развития шейных и верхнегрудных позвонков, для которого характерна короткая и малоподвижная шея) [124].

Кроме того, при СМРКХ выделяют три варианта аплазии матки: в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре), двух мышечных валиков и полное отсутствиеrudиментов маток [2, 39]. По данным инструментальных исследований эндометрий визуализируют у 25% пациентов, а функционирующий – у 6-10% [99, 174].

Современные исследователи отмечают о достаточно частой встречаемости семейных случаев заболевания, что подтверждает гипотезу о генетических причинах, видимо он передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью и экспрессивностью. Это говорит либо о мутации в крупном гене, либо о хромосомном дисбалансе [192]. Выделяют несколько генов, участвующих в нормальном развитии мюллеровых, почечных и скелетных структур; они делятся на 2 группы и предположительно важнейшие из них: HOXA и WNT4. Ген HOXA 10 ответственен за развитие матки, HOXA 11 – за нижний сегмент матки и шейку матки, HOXA 13 – за влагалище; нарушение их экспрессии привело к развитию СМРКХ. Интересно, что гены HOX связаны с нормальным развитием почек, костных и сосудистых структур, что подкрепляет гипотезу о дисрегуляции генов в период эмбрионального развития женского полового тракта [100, 129, 187]. Возможно еще 2 гена детерминируют эту патологию, таких как – TCF2 (HNF1B) и LHX1 [175]. Недавние исследования демонстрируют, что

при СМРКХ имеются специфические мутации нескольких генов (WT1, Pax2, HOXA7, HOXA13, PBX1, WNT4), которые могут играть ключевую роль в этиопатогенезе этого синдрома [90]. Имеются данные, что ген WNT4 играет ведущую роль в эмбриональной эволюции женских половых органов [88, 164, 187, 197], а отсутствие экспрессии WNT4, RSP01, FOXL2-и TBX6-генах может быть связано с делецией в 16p11.2 и 17q12. Кроме того, изменения в апоптозе регуляторного белка Bcl-2 связано с отсутствием регрессии маточной перегородки. Несмотря на очевидное объяснение классического обнаруженияrudиментарной или отсутствующей матки и влагалища у индивидуума с кариотипом 46, XX, имеется неправильная активация мюллерового ингибирующего вещества, которое способствует торможению развития парамезонефральных структур у женщин, при отсутствии доказательств на молекулярном уровне [104, 135]. Кроме того, существует предположение о мутации в гене антимюллера гормона (АМГ) или его рецепторов (АМHR II), что можно рассматривать в качестве потенциальных причин СМРКХ [204]. Также в литературе имеются сведения о влиянии на формирование пороков половых органов токсических агентов, таких как талидомид и диэтилстилбестрол [191]. Проведенные новые исследования в области генетики и эмбриологии, позволяют лучше выяснить этиологию и открыть новые возможные терапевтические горизонты [155], однако остается еще много этиопатогенетических вопросов, что не позволяет разработать профилактику синдрома.

1.2 Клинико-диагностические особенности СМРКХ

Подавляющее большинство пороков развития мюллеровой системы проявляются и диагностируются в подростковом возрасте [9]. Диагностика основана на изучении анамнеза, гинекологическом осмотре и инструментальных методах исследования.

Характерной жалобой у пациенток с аплазией влагалища и матки является отсутствие менструации, невозможность половой жизни и циклические боли внизу

живота при наличии функционирующейrudиментарной матки с одной или обеих сторон [67].

При гинекологическом осмотре наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Клитор как правило не увеличен, слизистая вульвы без патологии. Наружное отверстие уретры чаще расширено или смешено книзу (может быть принято за отверстие в девственной плеве). Преддверие влагалища может быть представлено несколькими вариантами строения: имеет сглаженную поверхность от уретры до прямой кишки; имеет вид девственной плевы без углубления в промежности; имеет вид девственной плевы с отверстием, через которое определяется слепо заканчивающееся влагалище длиной 1-3 см; имеет вид емкого, слепо заканчивающегося канала у пациенток, живущих половой жизнью (в результате естественного кольпопоэза) [61, 67]. Авторы, занимающиеся этой проблемой, по-разному описывают анатомо-морфологические особенности девочек с СМРКХ. Саруханов А.Г. (1994) при изучении особенностей пациенток с аплазией влагалища отметил, что у 32 из них отсутствовал вход во влагалище и гимен, у 28 – гимен определялся, а влагалище было представлено углублением длиной 0,5-1,5 см, у 14 – отмечено низкое расположение и расширение выходного отверстия уретры [53]. Угрюмова Л.Ю. (2008) в своей работе описывала, что у 16 девочек с данным заболеванием наружные половые органы развиты по женскому типу, клитор не увеличен, уретра расположена типично, вход во влагалище четко определялся практически у всех больных, у одной – присутствовал кольцевидный гимен, за которым визуализировалось углубление, кожа на этом месте растягивалась на 2-3 см [70].

Согласно работам других авторов [2, 13] у пациенток с аплазией влагалища и матки выделяют 4 типа строения преддверия влагалища. Тип I – преддверие влагалища с гладкой поверхностью слизистой оболочки без отверстия. Тип II – преддверие влагалища покрыто складчатой слизистой оболочкой, имеет вид девственной плевы без отверстия. Тип III – преддверие влагалища имеет вид девственной плевы с отверстием, через которое при зондировании определяетсяrudимент влагалища длиной 0,5-1 см. Тип IV – преддверие влагалища с дном,

являющимся девственной плевой, через отверстие в которой при зондировании определяетсяrudимент влагалища длиной 1-2 см. Чаще всего встречаются I и II типы строения (41,7% и 19,3% соответственно) [2].

Самойличенко А.Н. (2006) указывает, что у здоровых девственная плева (гимен) – это дупликатура слизистой оболочки влагалища, имеет дупликатурный план строения (эпителий-собственная пластиинка-слизистая). У здоровых девочек выделяют 2 основные анатомические формы гимена: кольцевидный и полуулунный с различными конфигурациями его свободного края (с ровным, с крупноволнистым, с мелковолнистым, с зубчатым, с бахромчатым, с выемками, с выступающими сосочками краями). Остальные формы плевы относятся к редко встречающимся: бахромчатая, лепестковидная, подковообразная, трубовидная, трубовидная, килевидная, спиралевидная, валикообразная, перегородчатая, окончатая, решетчатая, непрободенная неперфорированная. У абсолютного большинства девочек встречается кольцевидная девственная плева (87,8%), менее часто – полуулунная и бахромчатая (3,2%), редко – лепестковидная и другие формы (1,4% - 1,6%). В возрасте 16-18 лет наиболее организована и значительно развита в пластическом отношении соединительнотканная основа гимена [52].

Окончательный диагноз заболевания устанавливается после проведения ультразвукового исследования (УЗИ). При УЗИ в малом тазу матка отсутствует или определяется в виде одного или двух мышечных валиков, яичники по своим размерам чаще соответствуют возрастной норме и располагаются высоко у стенок малого таза [40, 61]. В случаях сомнительного диагноза прибегают к магнитно-резонансной томографии, позволяющей определить вид порока с точностью, приближающейся к 100%. Последним этапом следует считать лапароскопию. Лабораторные исследования мало информативны для выявления вида порока [67]. Сывороточные уровни гипофизарных (ЛГ, ФСГ) гормонов и гормонов яичников (эстрадиол) находятся в пределах нормативных значений [70, 91]. Несмотря на изученность диагностики у 24-34% больных с пороками развития репродуктивной системы диагноз затруднителен или некорректно сформулирован, что приводит к неправильной тактике ведения и выполнению необоснованных хирургических

вмешательств, особенно при сложных, сочетанных и атипичных вариантах аномалий [5].

1.3 Методы лечения аплазии влагалища и матки

В лечение пациенток с аплазией влагалища важным этапом является создание искусственного влагалища – кольпопоэз (от греч. colpos – влагалище, poesis - создавать), с целью возможности половой жизни. Существует два вида лечения: неоперативный – кольпоэлонгация (бескровный кольпопоэз) и оперативный – создание влагалища из брюшины, кожи, отрезка кишки или аллопластических или синтетических материалов (Таблица 1) [1].

Таблица 1. Лечебные возможности для создания неовлагалища [147]

Нехирургическое лечение	Хирургическое лечение
Метод Frank: вагинальные расширители с увеличением диаметра. Метод Ingram: вагинальные расширители прикреплены к сиденью.	Тракционный метод- Vechietti: лапаротомия или лапароскопия. Транспланационные методы: - Abbe – McIndoe: вагинальный доступ, используются разнообразные ткани, чаще всего кожа; - Кишечный: комбинированный доступ - вагинальный и лапаротомный или лапароскопический; - Davydov метод: комбинированный доступ-вагинальный и лапароскопический с использованием брюшины.

Консервативные и оперативные методики лечения прошли длительный путь развития и становления с возможными модификациями, но не один из методов не является максимально надежным и эффективным на сегодняшний день. Итак, впервые в 2002 году Комитет по охране здоровья подростков (США) предложил дилатационный метод (Франка [125] и Инграм [138]) в качестве первой линии терапии из-за отсутствия хирургического риска и сохранение вагинальной ткани при аплазии влагалища первостепенным [95, 148, 181]. В 2006 году Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists) заявила, что нехирургические методы - это методы первого выбора для всех пациентов с аплазией влагалища [89, 179]. В 2013 году Американский

конгресс акушеров-гинекологов рекомендовал использовать на начальном этапе коррекции порока бескровное углубление промежности с помощью различных механических приспособлений – кольпоэлонгацию (КЭ) [107, 159], в связи с отсутствием хирургического риска и большого процента успеха (43 - 94,5%) [156, 176] при соблюдении строгого протокола лечения и непрерывной психофизиологической поддержки, что позволяет создать неовлагалище длиной от 6,5 до 13,0 см за 6 месяцев [120]. Вагинальная дилатация широко рассматривается в качестве первой линии терапии в различных странах мира (Великобритании, Австралии, США и России) [9, 67, 70, 107, 153, 156, 167, 176, 179, 199, 201]. Метод оказался оптимальным, так как не связан с рисками оперативного вмешательства и при имеющихся неудачах возможен переход к любой хирургической коррекции порока, техника легко выполнима пациентом, экономически эффективна, безопасна и весьма успешна [95, 153, 159, 167, 179]. По данным Американской коллегии акушеров-гинекологов (2018) успех первичной дилатации составляет более 90-96% [92]. Указанные аспекты подтверждены исследователями на основании большого опыта применения дилатации. Функциональным успехом лечения считают создание неовлагалища длиной 5,0-7,0 до 10 см (при проведении процедур 2-3 раза в день в течение 20 минут и длительностью лечения – 5,5 месяцев) [109, 156, 179, 199]. При проведении исследований, связанных с сопоставлением длины влагалища и сексуальной удовлетворенностью, не было выявлено корреляционной взаимосвязи [181].

При изучении истории консервативной кольпоэлонгации отмечено, что ткани вульвы обладают большой способностью к растяжению [9, 67, 70] и в 30-х годах XIX века Fletcher P. и Amussat B., предложили технику длительного надавливания пальцем в области «влагалищной ямки», с постепенным формированием углубления. В 1938 году R. Frank модифицировал метод Флетчера-Амуссата и представил серию влагалищных протезов различной величины (по длине и диаметру). Начинали процедуры с протеза диаметром 0,7 см, с постепенным увеличением в зависимости от глубины образовавшейся ямки. Лечение в течение 6 месяцев проводилось совместно с врачом, затем самой пациенткой. В последующем

регулярная половая жизнь способствовала углублению преддверия влагалища [2]. Вагинальная дилатация по методу Франка и Ингрэм используется при условии наличия вагинальной ямки. Во время лечения пациентки отмечали усталость, отсутствие комфорта, нехватку времени для ежедневного расширения [94]. В начале 1980 года, Ингрэм для растяжения стал использовать вес пациента, а расширители (расширители Франка, которые постепенно увеличивались в длину и ширину) крепились к сидению велосипеда. Рекомендовано делать процедуры по 15-30 минут с интервалом 2 часа [138]. Данные методы не требуют госпитализации, выполняются в домашних условиях под самоконтролем пациента, чем минимизируют затраты на лечение.

В России консервативный (бескровный) кольпопоэз – это кольпоэлонгация по методике Б.Ф. Шерстнева, который предложил устройство с выдвижным бужом – кольпоэлонгатор и разработал методику [81]. Действие аппарата основано на способности тканей растягиваться при постоянном регулярном давлении, не превышающем пределов их эластичности и адаптационной способности [2]. Прибор состоит из резинового стержня диаметром 2,5 см и длиной 20 см, заключенного в металлический цилиндр, на который накручивается стакан. Поступательное движение резинового стержня в цилиндре происходит за счет пружины, на которую оказывает давление дно стакана. Прибор фиксируется в необходимом направлении к поясу с помощью ремней [65, 70]. При проведении кольпоэлонгации по Шерстневу Б.Ф. искусственное влагалище формируется путем вытяжения слизистой оболочки преддверия вагины и углубления имеющейся или образовавшейся в ходе процедуры «ямки» в области вульвы с помощью протектора (кольпоэлонгатора) [60]. Степень давления аппарата на ткани пациентки регулирует специальным винтом с учетом собственных ощущений. Процедура безболезненна, проводится пациенткой самостоятельно под наблюдением медицинского персонала. Курс лечения продолжался 20-25 дней. Для улучшения трофики и растяжимости тканей и, соответственно, повышения результатов лечения перед процедурой кольпоэлонгации протектор можно обрабатывают лидазой [33], индифферентной мазью с фолликулином [53], кремом с эстриолом

[11], и противорубцовым гелем [68]. Методика Шерстнева Б.Ф. была модифицирована Уваровой Е.В. в отделении гинекологии детей и подростков НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ. Резиновый наконечник был заменён на фторопласт, усовершенствован механизм выдвижения наконечника [66] и корпус аппарата выполнен из титанового деформированного сплава [11, 68]. По данным Саруханова А.Г (1994), если пациентка спокойно реагирует на вмешательство, а глубина неовлагалища достигла 4-5 см, то следует продолжить начатую методику [53]. Один курс кольпоэлонгации включает 15-20 процедур, начиная с одной и с переходом через 1-2 дня на две процедуры в день. Обычно проводят от 1 до 3 курсов кольпоэлонгации с интервалом около 2-3 месяцев. В подавляющем большинстве наблюдений, удается добиться положительного эффекта - формирование хорошо растяжимой неовагины, пропускающей 2 поперечных пальца на глубину не менее 10,0 см. В своей работе исследователь отмечает у 20 из 38 девушек положительный результат кольпоэлонгации: длина влагалища составила 9-12 см, стенки эластичные, растяжимые, соответственно половая жизнь безболезненна. Автор считает, что коррекцию аплазии влагалища нужно начинать с кольпоэлонгации по Шерстневу с учетом исходных особенностей тканей вульвы: при глубине «влагалищной ямки» не менее 3-4 см и легкой растяжимости тканей можно ограничиться только этим способом. Для создания неовлагалища при максимальной растяжимости тканей вульвы до 1,5 см показана операция и оптимальное время- перед замужеством [53]. Оперативное лечение (кольпопоэз из тазовой брюшины лапароскопическим доступом) также показано пациенткам с аплазией влагалища при рубцовых изменениях на промежности и наружных половых органах или при кольцевидной плотной девственной плеве, когда курсы кольпоэлонгации оказываются малоэффективны [10, 61, 67].

Помимо этого, важны психологические особенности подростка и заинтересованность в проведении процедур. Низкий порог болевой чувствительности, повышенная нервная возбудимость препятствуют лечению [53]. Шаряфетдиновой Ф.А. (2002) был сделан вывод, что неоперативным методом полноценное влагалище можно сформировать лишь у пациенток, уже имеющих

нижний отдел влагалища [80]. Угрюмова Л.Ю. (2008) информирует об отдаленных положительных результатах кольпоэлонгации у 15 из 16 пациентов с СМРКХ. Данная методика наиболее щадящая и малотравматичная, необходимо ее рассматривать как процедуру первого выбора. Лучшие результаты лечения имеют пациентки имеющие эластичную кожу промежности, дисплазию соединительной ткани, отсутствие гимена и ригидных стенок входа во влагалище. При наличии анатомических особенностей строения промежности (присутствие гимена, особенно кольцевидного гимена с плотным свободным краем, или ригидной кожей промежности), препятствующих быстрому растяжению кожи, а также отсутствие эффекта через 3-4 процедуры следует принимать решение об оперативном лечении [70].

Отсутствие промышленного производства кольпоэлонгаторов существенно сужает круг лечебных учреждений способных предоставить этот вид помощи. В своей работе автор отмечает, что укороченное влагалище после кольпоэлонгации имеет достаточную емкость и позволяет пациенткам жить половой жизнью. Тогда как укорочение влагалища после брюшинного кольпопоэза, как правило, сопровождается и его резким сужением, что не даёт возможности иметь половые контакты [70].

Преимущества нехирургических методик бесспорно, но остаются такие моменты как время, необходимое для создания функционального влагалища (длина), дискомфорт во время процедур, риск вагинального пролапса [94], иногда боль, эпизод кровотечения при растяжении [179]. Образовавшаяся «влагалищная ямка» формируется из мочеполовой диафрагмы с отсутствием точки фиксации, а повышенное внутрибрюшное давление способствует выпадению стенок неовлагалища [19, 53, 112].

Основные недостатки дилатации – это осложнения при неправильном проведении процедуры [63]. Таким примером служит случай образования травматической пузырно-влагалищной фистулы после операции Вичетти (Vecchietti). Расширитель был обнаружен в мочевом пузыре, что потребовало оперативного вмешательства для удаления «инородного тела» и ликвидации

фистулы [143]. Не стоит забывать о рисках ВПЧ инфекции, которой подвержены и пациентки с СМРКХ, прошедшие реконструкцию и имеющие сексуальные отношения [137].

Также следует учитывать мнение самих пациенток. В связи с чем, оперативное формирование неовагины выполняется в случае, если женщина выражает желание вести половую жизнь [179] и/или находится в зарегистрированном браке [63]. В настоящее время единого хирургического подхода среди оперативных методик не существует, все отдается на предпочтение хирурга, его опыта, оснащенности клиники [70], географического положения [159] с указанием о необходимости междисциплинарного, дифференцированного и строго индивидуального подхода [70, 145]. Все хирургические методы имеют успех в лечении от 80% до 90%, но он не превышает показатель успеха нехирургических подходов [113].

Хирургические методики подразделяются на тяговые и трансплантационные. Среди наиболее часто используемых во всем мире считается метод Vecchietty: по этой методике акриловые нити от вагинальной ямки через пузырно-прямокишечное пространство идут в полость таза, и потом на переднюю брюшную стенку к тяговому устройству [101]. Метод Abbe-McIndoe – формирование влагалища из ткани, взятой на бедре или ягодицах [158]. Недостатком является косметический дефект, рубцевание, рост волос во влагалище. Интересная модификация метода McIndoe была предложена коллективом авторов, где в качестве трансплантанта использовали аутологичную вагинальную ткань, культивированную в пробирке [97]. Известно о 23 пациентках, получивших данное лечение и через 12 месяцев после операции с помощью опросника Female Sexual Function Index отмечена удовлетворенность качеством сексуальной жизни. В настоящее время проводится исследование на получение аутологичных линий клеток, из слизистой влагалища, для аутотрансплантантов. Это многообещающая методика с перспективами в данной области [105]. Для проведения кишечной вагинопластики использовалась сигмовидная, подвздошная или тощая кишка. При данной методике нет проблемы укорочения длины влагалища и необходимости

длительно использовать расширители, сухости неовагины (иногда чрезмерные выделения с кишечным запахом), но этот способ лечения требует проведения как правило лапаротомического (в редких случаях лапароскопического) доступа [142, 169]. Длина влагалища при вагинопластике кишечником наибольшая при низких субъективных оценках сексуальной удовлетворенности [160], и высоким процентом осложнений (выпадение стенок неовлагалища (в том числе во время полового акта), абсцессы, кишечная непроходимость, рубцовое кольцевидное сужение стенок неовагины) [61]. В связи с чем, метод сигмоидального кольпопоэза при аплазии влагалища в настоящее время должен представлять только исторический интерес [2]. Метод Давыдова – это эпителизация влагалища с помощью серозных листков малого таза, так называемый аутопластический способ кольпопоэза. Впервые его предложил в 1898 году Д.О. Отто и лишь в 1933 году М.И. Ксило выполнил кольпопоэз в 3 этапа с использованием брюшины прямокишечно-маточного пространства [32]. В современных условиях «золотым стандартом» хирургического кольпопоэза при аплазии влагалища и матки является кольпопоэз из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией [61]. В 1984 г. Н.Д. Селезнева и соавт. [32, 60] впервые предложила кольпопоэз из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией, используя принцип «светящегося окна», методика которого модифицирована в 1992 году Л.В. Адамян и соавт. Это оперативное вмешательство выполняется двумя бригадами хирургов: одна выполняет эндоскопический этап, вторая – промежностный [2]. После в неовлагалище вводится тампон на 1-2 дня с вазелиновым маслом или левомеколем с необходимостью в ближайшее время (через 3-4 недели) начинать половую жизнь или проводить бужирование (дилатацию), что предотвращает слипание его стенок. Проблемы выпадения неовагины нет, так как купол сформирован кисетным швом и фиксирован. По отдаленным результатам практически все пациентки удовлетворены половой жизнью. Отмечается умеренная складчатость и незначительное слизистое отделяемое влагалища [61]. С 2016 года данная методика усовершенствована на этапе идентификации и низведения мобильной части брюшины в качестве выстилающего слоя

неовлагалища. Таким образом, на сегодняшней день оптимальной методикой хирургического формирования неовлагалища остается лапароскопический кольпопоэз из тазовой брюшины с двумя провизорными швами [43].

Выбор лечения – это всегда компромисс между индивидуальными потребностями каждого пациента и опытом хирурга. Имеются единичные исследования в сравнительных аспектах хирургической коррекции и консервативного ведения. Так, Willemse N. P. и соавт. (2015) в своей работе ретроспективно сравнивают 2 методики консервативную - Франка и оперативную - Давыдова. Средняя длина влагалища после дилатаций $6,7 \pm 0,5$ см, по методу Давыдова - $7,4 \pm 2,1$ см. Отрицательным результатом лечения авторы считают длину влагалища меньше или равную 5,0 см. Среди осложнений зарегистрированы такие как: дилатация в уретру, выпадение стенок при использовании метода Франка, перфорация кишечника и образование свищей при методике Давыдова [199].

В исследовании Hayashida S.A. et al. (2015) сравнивают клинические, структурные и биологические особенности 2-х методик: Frank и McIndoe. Авторы указывают, что время достижения функциональной длины неовлагалища с помощью Франка значительно дольше, чем по Макинду ($9,8 \pm 5,3$ и $5,8 \pm 2,9$ месяца соответственно). В работе отмечено, что неовлагалище из кожи было более жестким и сухим, в сравнении с дилатационной терапией, так как образованное неовлагалище по методу Франка было похоже на слизистую обычного влагалища. Уровень pH во влагалище у Франка был ниже и палочка Додерлейна присутствовали в 90%, а на коже высеивались анаэробные бактерии. Гормональная цитология у всех пациенток показала эстрогенную насыщенность, чего не было у McIndoe. Таким образом, метод Франка клинически, структурно и биологически превосходит метод McIndoe и он менее дорогостоящий [190]. Имеются работы, в которых обсуждаются отрицательные стороны методики Франка с точки зрения психологии. Это некая неопределенность в лечении и соблюдение всех моментов на совести пациентов с негативными психологическими эффектами, включающими депрессию, ослабленную сексуальную идентичность, низкую самооценку из-за неспособности к деторождению [126, 133].

Небезинтересное исследование проведено Morcel K. et al. (2013) по оценке функциональной длины и сексуальному индексу через 7 лет после создания неовлагалища нехирургическим (Франк) и хирургическим методами (Давыдов и сигмоидальный кольпопоэз). Авторы не отметили различий в 2-х группах и утверждают, что методика Франка должна быть первостепенной из-за меньшей агрессивности, а в случае недостаточной длины и отказа пациентки от нехирургического лечения, применять хирургический метод [180]. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists) придерживается данной точки зрения [89, 92, 107].

Edmonds DK et al. (2012) выделяют несколько факторов непринятия лечения Франка: культурные, социальные и психологические. Основным фактором был социальный, заключающийся в отсутствии условий и оборудования в стране для проведения дилатаций [156]. Рядом авторов отмечены нюансы мешающие дилатации, такие как несоблюдение режима, боль при расширении, страх повреждения влагалища, недостаточная информированность о методике [102, 111]. Эффективной мотивацией является предыдущая попытка сексуальных отношений. Рядом авторов утверждается, что наилучшие результаты достигаются в лечении пациентов с аплазией влагалища при использовании минимально-инвазивной хирургии и междисциплинарного подхода для восстановления физического и сексуального качества жизни (Таблица 2) [172].

Безоперационные подходы находятся в центре терапевтических возможностей и должны быть рекомендованы большинству пациентов, так как часто после хирургического лечения необходима дилатация, чтобы сохранить функциональный результат. Поэтому их усовершенствование с целью повышения результативности лечения является крайне актуальным. Планируется создание международных центров передового опыта по лечению и наблюдению за женщинами с врожденными аномалиями [147].

Таблица 2. Консультирование по аспектам хирургических методик создания неовлагалища [172]

Параметры	Давыдов/Адамян	Wiilliams/Creatsas	McIndoe	Vecchietti/Modified Vecchietti	Sigmoid vaginoplasty
Хирургический доступ	Промежностный +лапаротомия/лапароскопия	Промежностный	Промежностный	Промежностный+ лапаротомия/лапароскопия	Промежностный+лапаротомия
Технические моменты	Часть тазовой брюшины используется для создания вагинального канала. Вагинальный купол формируется путем низведения фиброзно-мышечных лоскутов.	Симметричные U-образные разрезы на вульве, которые продлеваются вплоть до брюшины, создавая канал, который покрывается промежностным лоскутом.	Формирование канала между мочевым пузырем и прямой кишкой за счет транспланта кожи, взятой с ягодицы или паха.	Расширитель помещают во влагалище и соединяют с тractionным устройством, располагающимся на наружной стенке таза на 7-9 дней.	Трансплантант сигмовидной кишки перемещают к интруитусу, один конец закрывают, создавая слепой карман. На сигмовидную кишку накладывают анастомоз конец в конец.
Влагалищная выстилка	Брюшина	Кожа промежности	Кожа	Неоксидная целлюлоза	Кишечный сегмент
Постхирургическое использование расширителей	Да	Да	Да	Да	Нет
Длина влагалища	10-12 см	5-7 см	7-9 см	6-9 см	6-8 см
Плюсы (положительные моменты)	Удовлетворенность половой жизнью и хорошее увлажнение влагалища. Половая жизнь возможна через 6 месяцев.	Влагалищный доступ. Половая жизнь возможна через 6 месяцев.	Удовлетворенность половой жизнью. Половая жизнь возможна через 6 месяцев.	Слизистая влагалища. Половая жизнь возможна через 3 месяца.	Предпочитают детские хирурги.
Минусы (потенциальные проблемы)	Не желание использовать расширители.	Рост волос внутри влагалища и его сухость.	Неудобство с расширяющим устройством. Рубцы на коже. Отторжение лоскута.	Неудобство с расширителем и тractionным устройством.	Хронические вагинальные выделения и запах. Возможна внутриэпителиальная неоплазия и карцинома транспланта.

1.4 Физиотерапия в лечении пациенток с СМРКХ

На протяжении многих десятилетий в медицинской практике используется физиотерапия, представляющая собой науку о действии на организм природных и преформированных физических факторов, применяемых для профилактики, лечения и реабилитации. Физические факторы и методики воздействия, применяемые в акушерстве и гинекологии, постоянно развиваются и совершенствуются [7]. Результат лечения зависит от механизма действия физического фактора, количества и разовой дозы полученных процедур. Оптимальным считается применение физиотерапии при проведении нескольких процедур (курса лечения) [44].

Физические воздействия вызывают в организме специфические, только им присущие реакции, неспецифические – со стороны сопряженных органов и систем, суггестивные – психологические, физиологические реакции. Современные тенденции использования методов физиотерапии позволяют достигнуть наибольшего лечебного эффекта на поражённые структуры, при этом уменьшить нагрузку на организм за счёт повышения специфического и понижения неспецифического компонента действия. Это становится возможным благодаря применению малых доз воздействия, а также импульсного режима генерации энергии [12].

Импульсные токи, переменные токи высокой частоты, электрическое поле ультравысокой частоты, различные виды низкочастотной магнитотерапии, электромагнитное излучение, механотерапия наиболее часто и на основании доказательной медицины используются в лечении пациенток с различной гинекологической патологией [74].

Принципы и подходы, применяемые в физиотерапии, нашли свое место и в лечении акушерско-гинекологических больных, позволяя добиться бережного улучшения состояния здоровья женщины и минимизировать риск рецидива широкого спектра заболеваний.

Однако в зарубежной литературе имеются лишь единичные данные о применении физиотерапии у женщин с аплазией и/или структурой влагалища. М. Е. McVearry (2011) указывает, что кольпоэлонгация и ультразвуковая терапия, с локализацией на промежность, способствует синергетическому эффекту этих воздействий, оптимизации результата в более короткие сроки (в течение 6 недель), устраниению боли, связанной с растяжением вагинальных тканей. Ежедневное измерение длины влагалища позволяет увидеть результаты лечения и укрепляет мотивацию продолжать терапию [161].

Однако, данных о возможности использования иных физических факторов, длительность и варианты их применения в доступной литературе нами найдены не были. Кроме того, локальное использование ультразвуковой терапии, не возмещает в полной мере необходимость достижения противовоспалительного и обезболивающего эффекта необходимого при ведении пациенток с аплазией влагалища, в связи с чем комплексное преформированное воздействие, по нашему мнению, должно быть более эффективным.

Поиск приборов, обладающих возможностями преформированным комплексным воздействием, позволил обнаружить два зарегистрированных в РФ аппарата: «АВИМ-1» и «МАВИТ», сочетающих в себе 3 вида воздействия: магнитное, массажное и тепловое, которые являются безболезненными, признанными в акушерстве и гинекологии методами, и входят в терапевтические стандарты [62].

Терапевтический эффект тепла основывается на расслаблении стенок мелких сосудов под воздействием повышенных температур. В результате происходит расширение просвета капилляров и прекапилляров, т.е. резистивных сосудов, что в свою очередь ведет к кровенаполнению области воздействия, увеличению тканевой перфузии, устраниению локальной ишемии и обогащению кислородом. И, как результат, ускорение восстановительных процессов в участках ткани, подвергающейся воздействию.

Одним из наиболее физиологических методов терапии является использование магнитного поля, поскольку человек постоянно находится

в магнитном поле Земли. Магнитотерапия имеет минимальное число противопоказаний и допускает применение при доброкачественных новообразованиях [44].

Механизм действия магнитного поля на человека заключается в специфическом влиянии, обусловленном активацией локального кровотока и усилением кровоснабжения в зоне воздействия, а общее – способностью усиления образования рилизинг-факторов в гипоталамусе и тропных гормонов гипофиза, которые стимулируют функцию надпочечников, щитовидной железы и половых органов. Таким образом, магнитотерапия обладает выраженным противовоспалительным, рассасывающим, ангиопротективным и трофическим эффектом. Не оказывает повреждающего и пролиферативного действия на окружающие органы и ткани [12].

Вибротерапия — лечебное воздействие механическими колебаниями, осуществляющееся при контакте вибратора с тканями пациентки. В основе лечебного действия механических колебаний низкой звуковой частоты (вибромассаж) лежит рефлекс [34]. Периферические рецепторы вибрационной чувствительности находятся в коже, подкожно-жировой клетчатке, мышцах, сухожилиях, связках, сосудах, внутренних органах. Проводники вибрационной чувствительности идут в спинном мозге, в соседстве с проводниками других видов чувствительности (температурной, болевой) и имеют одни и те же проекционные зоны в коре головного мозга.

Вибрация оказывает рефлекторное воздействие на сердечно-сосудистую систему, как на артериальное, так и на венозное русло. Вазомоторные реакции в зоне вибрационного воздействия носят фазовый характер и зависят от частоты, амплитуды, продолжительности воздействия. В улучшении кровообращения имеет несомненное значение механическое усиление притока и оттока под влиянием переменного давления, что способствует изменению трофики в подвергаемых вибрационному воздействию тканях, играя роль в формировании болеутоляющего эффекта [8]. Таким образом, вибромассаж оказывает рассасывающее, противовоспалительное и обезболивающее действие, улучшает регионарное

кровообращение массируемых тканей [48]. Механические колебания оказывают комплексное влияние не только на прилежащие ткани, но и на органы и системы, рефлекторно связанные с зоной воздействия [14].

Комбинированное применение методов физиотерапии, когда два или три физических фактора действуют одновременно и подаются на один и тот же участок тела в режиме одной процедуры, является наиболее эффективным. Сочетание в одной процедуре нескольких факторов основывается на принципе рационального подбора их биологических свойств. Результатом этого является комбинированное воздействие на пораженный орган при уменьшении дозы энергетической нагрузки каждого составляющего фактора. При этом лечебный эффект достигается за более короткий период времени и сохраняется длительно.

Аппарат для виброимпульсного массажа «АВИМ-1» (регистр. уд. № ФСР 2008/02518) [206] – это подушка-вибратор, в сочетании с воздействием двух видов магнитных полей (переменного синусоидного и постоянного с переменной амплитудой), а также с функцией нагрева предназначен для воздействия на область тазового дна в основном для лечения женщин с хронической тазовой болью. Болевой синдром часто возникает вследствие раздражения болевых рецепторов ноцицептивной системы, как правило, при хронических ВЗОМТ [85]. Одновременное использование трех факторов воздействия релаксирующей направленности — вибрации, магнитного поля и тепла — дало хороший результат и применяется в урологии и гинекологии: при дисфункции детрузора и стрессовом недержании мочи [46], энурезе у детей [49], тазовой боли у мужчин и женщин [35, 42, 64, 84].

Методики физиотерапии, используемые в комплексном лечении, способствовали существенному купированию болевого синдрома. Так местное воздействие вибрации и магнитного поля в области промежности (тазового дна) уменьшало интенсивность боли на 36,6%, а на фоне традиционного лечения лишь на 20,8% ($p = 0,92$) [7]. Недостатком данного аппарата является отсутствие внутриполостного датчика.

Устройство МАВИТ (УЛП-01 «ЕЛАТ») - физиотерапевтический прибор, сочетающий в себе так же три типа воздействия: тепловое, магнитное, вибрационный массаж с возможностью внутриполостного использования. Совокупность таких факторов способствует улучшению кровообращения в зоне воздействия, и, как следствие, ускорению обменных и восстановительных процессов в тканях. Устройство имеет полостной аппликатор с сечением до 1,5 см, являющийся источником гипертермии (температура 37,5-42⁰C), магнитной вибрации (частота колебаний от 20 до 100 Гц), генератором импульсного магнитного поля (частота 20-100 Гц и индукцией 3-30 мТл). Лечение может осуществляться также совместно с лекарственными препаратами [205].

Устройство успешно прошло клинические испытания в Российском Научном Центре физиотерапии, институте хирургии имени А.А. Вишневского, в ведущих медицинских учреждениях России и Украины, является лауреатом конкурса «100 лучших товаров России», имеет золотую медаль выставки «Эврика» в г. Брюссель. Устройство рекомендовано к применению Министерством здравоохранения Российской Федерации (рег. уд. № ФСР 2011/12161). Широко применяется в андрологии, при хронических заболеваниях простаты (простатит, простатовезикулит, уретропростатит), а также при нарушении копулятивной функции. Входит в стандарты лечения хронического простатита, утвержденные Приказом Минздрава № 1673н от 29 декабря 2012 г. [205].

Рабочий аппликатор устройства «МАВИТ» является излучателем импульсного низкочастотного магнитного поля с магнитной индукцией, меняющейся в диапазоне от 0,5 до 15 мТл. Импульсное магнитное поле изменяется во времени по величине, но постоянно по направлению. Его получают с помощью индукторов, питаемых пульсирующим током, или перемещающихся постоянных магнитов. Режим частоты магнитного поля приближен в устройстве к параметрам магнитного поля биообъектов. Что ориентировано на уровень резонансных реакций биологических тканей [36].

По мнению Жиборева А.Б. (2018) и соавт. терапевтический эффект локального физического воздействия, оказываемого устройством «МАВИТ»,

в комплексном лечении хронического простатита исследователи связывают с улучшением микроциркуляции в предстательной железе и в перипростатических тканях. С обезболивающим эффектом вибрационного фактора и импульсного магнитного поля, с уменьшением спастического и отёчного компонента, сопровождающий воспалительный процесс в prostate [20].

Однако, в гинекологической практике тепло-магнито-вибротерапия как метод, позволяющий улучшить растяжимость тканей при кольпоэлонгации, ранее не использовался.

1.5 Психологические и социальные аспекты пациенток с СМРКХ

Принимая во внимание эмоциональные последствия психологического стресса (потеря социальной роли, потенциала матери, чувство «ненормальности», отсутствие равенства со сверстниками) [134] и сострадание окружающих после постановки диагноза, профессиональная психологическая поддержка должна быть неотъемлемой частью медицинской помощи [167], которая необходима на всех этапах лечения и может служить гарантом успеха [133]. Поэтому важно адекватное консультирование, а сроки создания влагалища должны быть выборными и мягкими или отложены до возраста принятия самостоятельных решений [107, 125, 162, 165]. Групповое общение с себе подобными улучшает психологический результат [133]. В связи с этим, существует необходимость в междисциплинарном командном подходе с соответствующей психосоциальной поддержкой к ведению таких больных [156], а также решением проблемы, связанной с репродукцией [159,160]. На сегодня действует согласие среди детских хирургов, урологов и гинекологов о воздержании создания влагалища в детстве в силу высокого процента дальнейшего отказа в поддержании функционального влагалища, таким образом, любая техника отложена до середины или конца подросткового периода, когда пациенту это будет более удобно с точки зрения готовности и мотивации для участия в этом процессе [145].

Невозможность половых контактов у пациенток с аплазией влагалища и матки служит травмирующим психику фактором, поскольку у всех таких больных

своевременно формируется половое влечение и потребность в половой жизни. У них превалируют неврозоподобные расстройства, чаще всего депрессия и тревога, а также мнительность с симптомами навязчивых состояний, ощущение собственной неполноценности [2]. Пациентки имеют задержку мыслительных операций: задачи на сравнение и классификацию предметов решаются ими в основном на доподростковом уровне с помощью создания ситуаций и комплексов; отмечена низкая эффективность подсказки. Эти данные, по мнению психологов, свидетельствуют о несформированности формально логических операций, которые должны присутствовать уже в 15-16 лет. Пациентки с СМРКХ отличаются от сверстниц низкой самооценкой по шкале «женственности»; самоидентификацией с лицами младшего возраста, отсутствием у них различий в описании мужской и женской половой роли; отсутствием четкого представления о собственной половой идентичности [4].

Авторов из Бельгии (2014) волнует вопрос: «Существует ли оптимальное окно для анатомического успеха?». Исследователи считают, что однозначного ответа нет и необходимы дальнейшие исследования [201]. Зарубежные авторы указывают, что пациентки моложе 18 лет статистически чаще отказываются от дилатации, так как каждая неудача снижает мотивацию и приводит к эмоциональной нестабильности [176]. Отечественные работы рассматривают возраст 16 лет и старше [1, 2, 53] для начала терапии, связывая это с тем, что в 16 – 20 лет женщина способна лучше всего «пережить» и адаптироваться к изменениям в своем теле [16]. Кроме того, растяжимость и готовность к реконструкции в наибольшей степени проявляется в периоды активного роста организма, а именно в период полового созревания, при котором происходят интенсивные изменения тканевого и межклеточного взаимодействия под усиливающимся влиянием половых стероидных гормонов и изменением формы гормоночувствительных органов и тканей. Так, трансформация наружных половых органов в этом возрасте сопровождается увеличением пластичности и тургора кожи вульварного кольца, улучшением растяжимости тканей в зоне девственной плевы (гимена) и задней спайки малых половых губ. Именно поэтому создание неовлагалища механическим путем

наиболее оправдано в пубертатном периоде жизни, а не у взрослых женщин. В подростковом возрасте, врач имеет возможность психологически подготовить девочку к имеющейся у нее проблеме до вступления во взрослую жизнь, а также оценить эффективность консервативной тактики и при ее неудаче определить сроки и персонализировать вид хирургической коррекции порока [167, 180]. Таким образом, психоэмоциональные аспекты пациенток с аплазией влагалища включают и анатомо-функциональные, и социально-психологические моменты и влияют на результаты лечения. Самооценка собственного тела и связь с партнером – являются главными в оценке качества жизни [16].

Адекватное сексуальное и психологическое сопровождение является неотъемлемой частью лечения [110]. На протяжении всей жизни таким пациенткам необходимо уделять должное внимание качеству жизни и психологическим консультациям, в аспекте основного и вспомогательного лечения [149].

Успех лечения можно оценить по сексуальности, качеству жизни, эмоциальному благополучию. Важно отметить, что только вагинальная длина не может быть определяющей, как параметр количественного определения лечения и успеха [118, 160, 199]. Лечение зависит от самодисциплины и усидчивости, мотивации и способности управлять физическим и психологическим напряжением пациентки [166]. Работы J.G. Heller-Boersma и соавт. (2009) указывают, что после лечения улучшается качество жизни у большинства пациенток, восстанавливается уверенность в себе, однако остается склонность к фобиям, тревогам, расстройствам пищевого поведения [133]. Полное понимание и взаимодействие с пациентом – это оптимальный результат лечения [147].

Междисциплинарный командный подход с адекватной психосоциальной поддержкой с момента постановки диагноза и последующим наблюдением, поможет пациентке справиться с многогранными эмоциями, возникающими в течение жизни с оптимальным переходом от детской гинекологии во взрослую [160].

1.6 Молекулярно-биологические механизмы растяжимости тканей

Консервативная кольпоэлонгация, кроме выше обозначенных аспектов, также зависит от растяжимости тканей конкретной пациентки. В литературе имеются сведения о влиянии растяжимости неовагины от степени выраженности наследственной недостаточности соединительной ткани [78].

Межклеточный матрикс соединительной ткани является мультикомпонентной системой, основными компонентами которого является эластин (ELN), коллаген, гликозаминогликаны (ГАГ). Растяжимость ткани зависит от эластиновых и коллагеновых волокон. Эластиновые волокна являются компонентами внеклеточного матрикса и придают упругость [115]. Эластин входящий в состав эластиновых волокон соединительной ткани придает ей свойство эластичности – обратимого растяжения без дополнительной затраты энергии [56]. Процесс образования эластиновых волокон катализируется ферментом лизилоксидазой (LOX). Гибкие эластические волокна не сформированы исключительно лишь эластином, они состоят из собственно эластической сердцевины, построенной из каучукоподобного белка эластина, а снаружи защищены гликобелками микрофибрил, которые включают фибрillinы (гены FBL1, FBN3), фибулины (гены FBLN1, FBLN2, FBLN5) и эмилины (EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EMILIN4) [24, 27, 59].

Продукция эластина уникальна среди других протеинов соединительной ткани тем, что в большинстве органов биосинтез эластина ограничен коротким периодом развития. Вырабатываемых эластических волокон плода в неповрежденных тканях в III триместре внутриутробной жизни может хватить от начала и до конца всей жизни человека [170]. Выработка ELN, необходимого для формирования эластических волокон, практически прекращается после периода полового созревания, а сборка волокон завершается к зрелости, когда прекращается синтез тропоэластина. В дальнейшем с возрастом происходит деградация этих волокон, приводящая к потере эластичности стенок сосудов и легких, а также кожи [121].

Семейство матриксных белков-шаперонов – фибулинов, особенно фибулина-5 (FBLN5), который играет ключевую роль в сборке и объединении эластина [170]. По мнению Zucchigna et al. (2006) эти сравнительно мало исследованные белки, особенно фибулины, регулируют формирование эластичности волокон. Фибулины – это белки теплового шока, которые индуцируются, когда клетка подвергается стрессу со стороны окружающей среды (нагревание, холод или гипоксия) [117]. Фибулины определяются в крови, базальных мембранах и строме многих тканей. Они ассоциированы с различными компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин, ламинин, эластин, протеогликаны, коллагены и другие. Фибулин стабилизируют внеклеточный матрикс и участвуют в его развитии и организации. В процессе эмбриогенеза FBLN5 участвует в организации эластиновых волокон, связывая тропоэластин и белок, подобный лизилоксидазе 1 (LOXL1) [25, 115]. Белок фибулин-5 ответственен за развитие эластических волокон, стабилизирующих внешнюю поверхность клеточных стенок, что способствует упругости кожи и эластичности кровеносных сосудов [59]. Однако, молекулярный механизм, с помощью которого фибулин-5 способствует эластогенезу, остается неизвестным [144, 171]. В семействе фибулинов известно 7 «членов», характеризующихся последовательно повторяющимся кальций-связывающим эпидермальным фактором роста – как основа, и «C» – концевым фибулиновым рецептором [196]. В литературе имеются работы, характеризующие FBLN5 как главный белок влагалищной стенки, однако и другие фибулины могут играть важную роль в развитии пролапса и дисфункции тазовых органов [141]. Так, в экспериментах на животных были получены линии мышей, лишенных гена, кодирующего FBLN5. Мыши, не имеющие этого белка, доживали до взрослого состояния, но у них развивалась обвислая кожа и патология в других тканях, включая скрученность аорты и других кровеносных сосудов [121]. Это указывает на его способность влиять на формирование сосудов.

Важным ферментом для синтеза соединительной ткани является лизилоксидаза. LOX и LOXL1 осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом усиливая механическую прочность фибрилл [87,

123, 182, 183]. Процессы внутриклеточного биосинтеза лизилоксидазы и транспорта фермента в межклеточный матрикс происходят в тесной взаимосвязи с процессами циркуляции ионов меди (Cu) [17, 184], поэтому при её недостатке в организме происходит уменьшение прочности соединительной ткани из-за значительного повышения количества растворимого коллагена (тропоколлагена). Установлено, что лизилоксидазаподобный белок-1 и фибулин-5 принимают непосредственное и ведущее участие в формировании и объединении эластического волокна. При исследовании биопсийного материала передней и задней стенок влагалища методом иммуногистохимической реакции выявлено снижение экспрессии матриксных белков FBLN5 и LOXL1, что может свидетельствовать о начальных доклинических признаках генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста [50].

В экспериментах на животных с растяжением влагалища путем раздувания было доказано, что у небеременных особей большое количество тропоэластина и фибулина-5 во влагалище не увеличивалось при растяжении. Напротив, у беременных – сниженные уровни обоих белков увеличились троекратно после растяжения влагалища. А у мышей, лишенных фибулина-5, с дефектным синтезом и сборкой эластического волокна вызывало ускорение пролапса тазовых органов после растяжения, которое уже никогда не устранилось. Таким образом, становится понятным, что синтез эластического волокна крайне важен для адекватного растяжения и восстановления влагалищной стенки после растяжения [173].

Камоева С.В. (2015) при исследовании полиморфизма генов фибулина-5 и лизилоксидазаподобного белка-1 установила ассоциации аллелей гена FBLN5 с повышенным риском развития пролапса гениталий, а ген LOXL1 не был ассоциирован с этим риском. Выявлено четыре значимых полиморфизма гена фибулина-5 [24].

Известно, что ген фибулина-5 экспрессируется в больших количествах в легких, что объясняет его роль в ремоделировании сосудов при дефектах эластина и возникновении эмфиземы [141]. На основании этих результатов Р. Takacs et al. (2009) выдвинули гипотезу, что при пролапсе гениталий во влагалище уменьшена экспрессия гена фибулина-5. В ходе исследования авторы изучали образцы слоев

влагалищной стенки у пациентов с пролапсом передней стенки влагалища или без него для определения экспрессии гена фибулина-5. В результате они убедились в достоверности вышеуказанной гипотезы, обнаружив, что экспрессия гена фибулина-5 была значительно снижена во влагалищных тканях у лиц с пролапсом передней стенки влагалища по сравнению с женщинами без такого [122].

Yanagisawa H. et al. (2002, 2009, 2010) в своих исследованиях описали механизм синтеза и объединения эластического волокна, и указали на ведущую роль в этом процессе матриксных белков семейства фибулинов [121, 202, 203]. Отсутствие матриксного белка фибулина-5 в экспериментах на мышах приводило к аномальному эластогенезу [150].

С возрастом эластичное волокно стареет, теряется эластичность тканей в организме. Hirai M. et al. (2007) выявили, что путем простого добавления, полученного в лабораторных условиях белка, известного как фибулин-5, в среду, содержащую человеческие фибробласты кожи, можно вызвать образование эластичного волокна. Однако молекулярный механизм, с помощью которого FBLN5 способствует эластогенезу, остается неизвестным [144, 171]. Также выявлено снижение экспрессии фибулина-5 и повышенная экспрессия м-РНК LOXL1 в крестцово-маточных связках у больных с пролапсом тазовых органов, что свидетельствует о дефектах в синтезе эластина [117].

Таким образом, перспективным направлением является изучение участия белков (FBLN-5, ELN) и ферментов (LOX) - в растяжимости тканей вульвы.

1.7 Ультразвуковая эластография (sonoэластография)

Для исследования структуры биологических тканей используют инновационный метод ультразвуковой визуализации – эластографию (ЭГ). Он все шире входит в повседневную клиническую практику, открывает новые и очень перспективные возможности визуализации - определение и сравнение эластичности мягких тканей организма [77, 83]. В связи с этим, эластографию сейчас называют 3-й ультразвуковой технологией после эхографии и допплерографии. Благодаря ей произошел значительный качественный скачок в дифференциальной диагностике

очаговой патологии поверхностно расположенных тканей, сейчас активно ведутся исследования по ЭГ различных органов [21]. Информативность эластографии обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли [77, 168]. В то же время на обычном ультразвуковом изображении они иногда практически неразличимы. Помимо патологических тканей, нормальные ткани также могут отличаться между собой по жесткости, и это свойство также может учитываться и использоваться при диагностике. Ультразвуковой эластографии (УЗ-ЭГ) илиsonoэластографии (СЭГ) – это визуализация тканей и органов с отображением различия эластичности (или обратной ей характеристики – жесткости) нормальных и патологических тканей на основе оценки локальной деформации при дозированной компрессии или вибрации [45, 77]. Термин эластография был предложен в 1991 г. врачами-исследователями из Хьюстона (США) как методика количественного и качественного анализа механических свойств тканей [116]. Физической основой ЭГ является модуль Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации [22, 77]. Модуль Юнга может быть рассчитан двумя способами и в соответствии с этим существуют две разновидности эластографии: компрессионная и сдвиговых волн, т.е. эластичность ткани оценивается по смещению и деформации структуры в ответ на нагрузку или же в результате анализа появляющихся при этом сдвиговых волн. Эластичность изображений можно получить почти для каждой ткани [127]. Из-за неодинаковой эластичности ткани испытывают различную степень деформации. В результате сдавливания тканей, в зависимости от степени их эластичности, в получаемом изображении более эластичные (мягкие) ткани деформируются в более сильной степени, жесткие (плотные) – в меньшей степени [45, 77]. Таким образом, чем выше величина напряжения тканей, тем менее упругая ткань, что является скорее качественной характеристикой распределения упругости в тканях [22].

Как известно, с физической точки зрения, понятия эластичности и упругости одинаковы, сами физики предпочитают использовать второй термин, характеризуя

в теории упругости свойства веществ сопротивляться растяжению и сжатию при упругой деформации. Количественно эти свойства выражаются различными модулями упругости. Также с практической точки зрения целесообразно использовать термины «твёрдый» и «мягкий» [77]. Тем самым эластографическая лексика будет соответствовать пальпаторным определениям, а именно виртуальной пальпацией называют ЭГ за рубежом [131]. А также от термина «плотность» тоже отказались, по причине того, что плотность вещества всех тканей человека (кроме костной) практически одинакова (примерно $1,05\text{ кг}/\text{м}^2$) и принимается за единицу [22, 77].

Впервые система для ультразвуковой оценки эластичности тканей с компрессией, создаваемой рукой с помощью датчика, была создана компанией Hitachi Medical Systems. Технология позволила оценивать сравнительные величины смещения (деформации) отдельных участков исследуемой области после однократного сдавливания, с последующим отображением результатов в реальном масштабе времени на мониторе ультразвукового сканера в виде оттенков серой шкалы, либо с помощью цветового кодирования [45]. Таким образом, изображение на эластограмме является результатом анализа, обработки и наложения двух составляющих: базового В-режима и компрессионного изображения, полученного после давления на ткань. Время компрессии, как правило, составляло 2–5 с, до тех пор, пока на экране монитора (в окне интереса) не отображалось несколько последовательных статических изображений, содержащих минимальное количество шумов и артефактов. В результате математического анализа эластичность тканей на экране отображалась определенными цветами (цветовым картированием). Физически более плотные структуры тканей окрашивались, как правило, оттенками синего цвета, легко сжимаемые эластичные участки маркировались красной цветовой шкалой. Дифференцировалось несколько промежуточных степеней цветового окрашивания. Возможности прибора позволяют проводить окрашивание с использованием сине-зелёно-красной цветовой гаммы, оттенков красного и серого цветов. Результаты исследования обрабатывались стандартными статистическими методами [72].

Компрессионная эластография нашла широкое применение для диагностики в первую очередь заболеваний молочной [128], а также предстательной и щитовидной желез, мочевого пузыря, органов малого таза (патология матки – полип, гиперплазия эндометрия, миоматозные узлы, придатков матки – внематочная беременность, новообразования яичников), печени, селезенки и др. [15, 21,22, 73,83, 128,186, 198]. Кроме того, имеются работы, в которых отражены свойства кожи при осмотре в режиме эластографии. Кожа окрашивается трехслойно (красный-зелёный-синий): неизмененный эпидермис - равномерно в голубой цвет, дерма окрашивается по смешанному типу с преобладанием голубого и участками зелёного цветов, подкожно-жировая клетчатка окрашивается мозаично с равным количеством голубого, зелёного и красного цвета. Полученные данные согласуются с представлением о том, что эпидермис и дерма плотнее, чем подкожно-жировой слой [71]. Авторы описывают в своих исследованиях эффективность ЭГ. При заболеваниях молочной железы чувствительность методики составляет 72,9 – 81,3%, специфичность и точность – 93,8 – 95,2% и 87,5 – 90,1% соответственно [21,23] при диагностике рака предстательной железы чувствительность составляет 97%, специфичность – 75% [21].

СЭГ в настоящее время является несовершенным методом и имеет ряд недостатков, связанных со сложностью стандартизации, что повышает её субъективность и ограничивает практическое применение (только обследование поверхностно расположенных структур), а также невозможность проведения количественной оценки упругости (жесткости) тканей [22, 77, 82]. В 2013 году появились европейские рекомендации по соноэластографии [57]. Основные преимущества метода включают в себя: экономическую эффективность, короткую продолжительность исследования, неинвазивный характер процедуры, а также потенциальное повышение клинической доступности [198]. Очевидно, эластография будет совершенствоваться, причем как в направлении увеличения объема информации, зависящего от способа компрессии, так и в направлении совершенствования методов обработки данных [77]. Несмотря на это, метод перспективный, быстро развивающийся и его ждет большое будущее [22, 128, 198].

Резюмируя вышеперечисленное, мы полагаем, что ЭГ можно использовать у пациенток с аплазией влагалища для оценки состояния тканей «влагалищной ямки», как безопасного, быстрого и высокоинформативного метода оценки ее растяжимости. Возможно, данный метод позволит оценить плотность ткани «влагалищной ямки» и в комплексе будет использоваться как прогностический и персонифицированный критерий лечения аплазии влагалища.

Таким образом, СМРКХ является сложной многофакторной патологией. Несмотря на значительные достижения в проблеме создания неовлагалища у девочек с его аплазией, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с особенностями строения наружных половых органов, оценкой растяжимости тканей «влагалищной ямки» и прогнозом лечения, не до конца известна психоэмоциональная картина у данной когорты. Актуальной остается проблема поиска и внедрение иных, немедикаментозных воздействий, применительно к процедуре кольпоэлонгации, с целью достижения обезболивающего эффекта, повышения эластических свойств тканей и улучшения результатов лечения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Исследование проводилось в период с 2013 по 2017 гг. на базе 2-го гинекологического отделения (отделение гинекологии детей и подростков) - руководитель отделения – д.м.н., проф., член-корр. РАН Уварова Е.В., гинекологического отделения восстановительного лечения (руководитель отделения – д.м.н. Ипатова М.В.), отделения ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель отделения – д.м.н., проф. Гус А.И.), научно-диагностической лаборатории (заведующая – д.б.н., Т.Ю. Иванец), 1 патологоанатомического отделения (заведующая – д.м.н. Асатурова А.В.) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.).

Научное исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (протокол № 4 от 26 марта 2015 г.).

Учитывая поставленные в работе цель и задачи, в исследование были включены 64 девочки-подростка с аплазией влагалища и матки.

Критериями включения пациенток в исследование служили:

1. возраст пациенток от 15 до 18 лет включительно;
2. наличие аплазии влагалища при нефункционирующей матке (или после оперативного удаленияrudиментарной функционирующей матки);
3. согласие на применение стандартной кольпоелонгации;
4. отсутствие аллергической реакции на препарат, содержащий эстрадиол;
5. отсутствие опыта половых контактов;
6. кариотип 46, XX;
7. подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациенток из исследования служили:

1. наличие функционирующей матки и влагалища (наличие менструаций);
2. противопоказания для проведения стандартной кольпоэлонгации (рубцовые изменения тканей вульвы);
3. противопоказания для проведения предложенного физиовоздействия (наличие водителя ритма, индивидуальная непереносимость);
4. возраст старше 18 лет;
5. опыт половых контактов;
6. отсутствие информированного согласия.

Для оценки уровня сывороточного белка эластинового звена - фибулина -5, была взята группа сравнения в количестве 10 здоровых женщин репродуктивного возраста $35,1 \pm 7,3$ лет.

Информированное согласие на проведение обследования и лечения получено от законных представителей всех обследуемых пациенток и самих пациенток.

2.2. Дизайн исследования

Проспективное когортное исследование



На 1-м этапе у пациенток оценивали клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные, психофизиологические особенности личности (анкетирование по шкалам САН и Спилбергер), результаты гинекологического осмотра (анатомические особенности промежности, растяжимость тканей «влагалищной ямки»), а также проводили специальные методы исследования (оценивали интенсивность боли с использованием комбинированной шкалы, представляющую сочетание визуально-аналоговой (ВАШ) и вербально-ранговых (ВРШ) шкал, УЗИ тканей «влагалищной ямки» с применением эластографии).

На 2-м этапе все пациентки разделены на 2 группы слепым методом. При этом каждая новая девочка-подросток включалась в 1-ю или 2-ю группу поочерёдно, вне зависимости от каких-либо других показателей. Первой группе ($n=36$) выполнялась стандартная кольпоэлонгация. Второй ($n=28$) – стандартная кольпоэлонгация в сочетании с физиовоздействием.

На 3-м этапе оценивали результаты кольпоэлонгации, сопоставляли с данными УЗ-эластографии, графиком прироста длины влагалища, психофизиологического тестирования (шкалы САН, Спилбергер, ВАШ+ВРШ) и уровнем сывороточного белка фибулина-5.

2.3. Методы исследования

Все включенные в исследование пациентки были обследованы в соответствии с приведенным ниже протоколом:

Обязательное исследование:

1. Клинико-анамнестические методы: анамнез, антропометрические;
2. Показатели (рост, вес, ИМТ), измерение АД, пульса, оценка физического и полового развития (по Таннеру);
3. Стандартное клиническое обследование для поступления в стационар: анализ крови на антитела к ВИЧ, HBsAg, анти-HCV, реакция Вассермана; клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография или флюорография органов грудной клетки;

4. Гормональный профиль сыворотки крови (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, кортизол (F), пролактина (Prol), антимюллеров гормон (АМГ));
5. Гинекологическое обследование;
6. Микроскопическое исследование на флору отделяемого «влагалищной ямки»;
7. Ультразвуковое исследование органов малого таза, почек и надпочечников;
8. Оценка растяжимости тканей «влагалищной ямки» при пальцевом исследовании;
9. Консультация врача акушера-гинеколога гинекологического отделения восстановительного лечения (ГОВЛ).

Исследования по показаниям:

1. Магнитно-резонансная томография (показаниями явились: сложности в точной диагностике формы порока развития после использования стандартных методов инструментального обследования, несоответствие клинической картины заболевания и предполагаемой формы аномалии строения, при подозрении на функционированиеrudиментов матки, при нарушении нормальной синтопии органов, подозрение на вовлечение в процесс других органов и структур);
2. Осмотр педиатра, клинического психолога.

Специальные методы исследования:

1. Ультразвуковое исследование тканей «влагалищной ямки» с применением эластографии;
2. Определение в сыворотке крови фибулина-5 методом ИФА;
3. График прироста длины влагалища;
4. Оценка психофизиологических особенностей пациенток (методика диагностики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), тест «Исследование тревожности» (опросник Спилбергера));
5. Определение интенсивности боли с использованием визуально-аналоговой (ВАШ) и вербально-ранговой (ВРШ) шкал;
6. Жидкостная цитология.

2.3.1. Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы исследования включали изучение анамнеза пациенток, в том числе социальное происхождение, состав семьи, регион проживания. Обращали внимание на возраст и профессиональную деятельность родителей (вредное производство) на момент рождения ребенка, выясняли паритет беременностей и родов (особенности течения и исходы) у матерей пациенток, анализировали массово-ростовые показатели девочек при рождении.

Были проанализированы особенности развития пациенток в детском возрасте. Учитывали перенесенные инфекционные заболевания, наличие острой и хронической патологии, сопутствующую гинекологическую и соматическую патологию. Фиксировали перенесенные оперативные вмешательства и травмы, в том числе черепно-мозговые, наличие аллергических реакций, с учетом причины их возникновения.

Выясняли возраст установления диагноза и данные ультразвукового исследования органов малого таза.

При объективном обследовании проводили оценку телосложения и физического развития подростков. Измеряли рост и массу тела, артериальное давление (АД) и пульс. Проводили осмотр и пальпацию молочных желез, щитовидной железы, а также органов брюшной полости. Анализ полового созревания девочек произведен по Таннеру.

При гинекологическом осмотре оценено соответствие развития наружных половых органов полу и возрасту, характер оволосения, величина клитора, расположение наружного отверстия уретры, особенности состояния слизистой вульвы, соотношение с вариантом строения преддверия влагалища. Кроме того, изучались анатомические особенности строения промежности: расстояние между седалищными буграми, между входом во влагалище и анусом, между уретрой и входом во влагалище, между уретрой и анусом, наличие или отсутствие гимена, его форма или строение. Затем проводилось пальцевое исследование «влагалищной

ямки» с оценкой ее длины, растяжимости тканей, определение направления наименее болезненного растяжения.

При бимануальном (ректоабдоминальном) исследовании - оценивали наличие, величину, расположение или отсутствие маточныхrudиментов, чувствительность при пальпации, расположение придатков матки в полости малого таза.

2.3.2. Гормональное исследование

Исследование гормонального профиля крови проведено в научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – д.б.н. Т. Ю. Иванец).

Для определения исходного гормонального профиля всем пациенткам производили забор венозной крови натощак в 8.00 утра с дальнейшим определением сывороточного уровня концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, АМГ. Определение уровня гормонов проводилось электрохемилюминесцентным и иммунохемилюминисцентным методом на автоматических анализаторах Cobas e 411 («Ф. Хофманн-Ла Рош», Швейцария), Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Определение АМГ проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматических анализаторах DYNEX DSX System по методу ELISA.

2.3.3. Анкетирование

С целью исследования интенсивности боли использовали комбинированную шкалу, представляющую собой сочетание шкал визуально-аналоговой (ВАШ) и вербально-ранговой (ВРШ), на которых регистрировали интенсивность боли и уровень ее снижения. Шкала ВАШ представлена сантиметровыми делениями от 0 до 9 см и дополнительно с описанием степени боли, где от 1 до 3 см – легкая боль, от 3 до 7 см – умеренная, с 7 до 9 см – сильная [47]. Обследуемую просили отметить уровень боли точкой на прямой. С помощью этой шкалы оказалось возможным учитывать выраженность эффекта подавления боли у пациентки к концу курса

лечения, а также определять интенсивность боли после первой, десятой и двадцатой процедуры.

Для оценки эффективности противоболевого действия физиотерапии (тепло-магнито-вибротерапии) в комплексе лечебных мероприятий определяли коэффициент обезболивающего действия (КОД), который рассчитывали на основании метода «пропорциональной ответной функции» как отношение разности между исходными и конечными показателями уровня интенсивности боли по ВАШ (в см) к исходному. При КОД, равным 0,1 - 0,3, анальгетический эффект расценивали как минимальный, 0,4 - 0,7 – средней выраженности, 0,8 - 1,0 – выраженный [51].

Также у пациенток проводили оценку самочувствия, активности и настроения (САН) и исследование тревожности. Опросник диагностики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым испытуемого просят оценить свое состояние в настоящее время. Каждая пара представляет собой шкалу, на которой испытуемый отмечает степень (силу) выраженности – необходимо выбрать цифру - той или иной характеристики своего состояния. При подсчете крайняя степень выраженности негативного полюса оценивается в один балл, а крайняя степень выраженности позитивного полюса в семь баллов. Полученные баллы группируются в соответствии с ключом к опроснику в три категории, и подсчитывается количество баллов по каждой из них. Полученные результаты по каждой категории делятся на 10. Средний балл шкалы равен 4. Полученные баллы выше свидетельствуют о благоприятном состоянии пациента, ниже 4 – об обратном. Нормальные оценки лежат в диапазоне 5,0-5,5 баллов. При анализе функционального состояния важны не только значения отдельных его показателей, но и их соотношение [58].

Тест «Исследование тревожности» представляет собой шкалу по 20 разных предложений (суждений) для ситуационной и личной тревожности, где необходимо зачеркнуть цифру от 1 до 4 соответствующую тому: как вы себя чувствуете в данный момент (для ситуационной тревожности: 1 означает - нет, это не так; 2 – пожалуй, так; 3 – верно; 4 – совершенно верно) и как вы себя чувствуете обычно

(для личной тревожности: 1 означает никогда; 2 – почти никогда; 3 – часто; 4 – почти всегда). Пациента просят над вопросами долго не задумываться, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Определение показателей ситуационной и личностной тревожности производится с помощью ключа к опроснику [58]. При анализе результатов самооценки общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов (чем выше показатель, тем выше уровень тревожности). При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая; 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

График прироста длины влагалища представляет собой две оси координат, где «*х*» - день лечения от 1 до 15 (на каждый сантиметр отводится день лечения), «*у*» - длина влагалища в сантиметрах от 1 до 12. Пациенту предлагается отмечать длину влагалища по длине кольпослонгатора после каждой процедуры кольпопоэза, что позволяют динамически отслеживать процесс формирования неовлагалища.

2.3.4. Ультразвуковое исследование

УЗИ проведено в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., проф. А.И. Гус).

Всем девочкам было проведено УЗ-исследование органов малого таза, почек и надпочечников. Исследование выполняли на ультразвуковом аппарате HITACHI Preirus (Япония) с использованием конвексного датчика EUP-C715 с частотой от 3,5 до 6,0 МГц, внутриполостного датчика V53W с частотой от 4 до 8 МГц. Исследование проводили при наполненном мочевом пузыре трансабдоминальным или трансректальным методом после подготовки прямой кишки. Для обеспечения стерильности на датчик одевали одноразовый презерватив. В ходе исследования регистрировали размерыrudиментов матки, их форму и положение, оценивали полость матки, толщину и структуру эндометрия, размеры яичников и их положение относительно матки, размер фолликулов.

УЗИ почек и надпочечников проводили с оценкой следующих параметров: размеры, количество, расположение, контур и форму почек, состояние почечной

паренхимы, почечного кровотока, наличие конкрементов в полостях почек и признаков воспаления; размер и внутренняя структура надпочечников.

2.3.5. Эластографическое исследование

Ультразвуковое исследование с применением эластографии «влагалищной ямки» (до лечения) и неовлагалища (после лечения) проведено в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., проф. А.И. Гус).

Исследование выполнялось при положении пациентки лежа на спине первым этапом проводят ультразвуковую эластографию тканей «влагалищной ямки» с цветовым картированием на серийном ультразвуковом сканере фирмы HITACHI Preirus с применением внутриполостного датчика V53W с частотой 4-8 МГц. Для обеспечения стерильности на датчик одевали одноразовый презерватив. Датчик устанавливался во влагалищной ямке и на дисплей одновременно выводились два изображения - первое стандартное серо-школьное, второе - цветное с отображением движения в режиме цветового картирования или так называемое базовое изображение эластографии в масштабе реального времени. Изображение в градациях серого позволяли определять местоположение «влагалищной ямки». Анатомическими ориентирами исследуемых структур спереди служили уретра и мочевой пузырь, сзади – передняя стенка прямой кишки. Затем влагалищная ямка сдавливалась - мягкая компрессия (3 балла), что позволяло получить данные для более совершенного отображения деформации. Продолжительность обследования занимала 3-4 мин. Все результаты записывали в виде статических изображений или клипов на жесткий диск аппарата для последующего анализа. В результате математического анализа эластичность тканей на экране визуализируется определенными цветами (цветовым картированием). Физически более плотные структуры тканей окрашиваются, как правило, оттенками синего цвета, легко сжимаемые эластичные участки маркируются красной цветовой шкалой. Возможности прибора позволяют проводить окрашивание в режиме реального времени, с использованием сине-зелено-красной цветовой гаммы, оттенков красного и серого. Далее проводили оценку полученных результатов по

компьютеризированной цветовой шкале (лицензионная программа APFill Ink&Toner Coverage Meter), в процентах, согласно заполнению цветовых пикселей: красный, зёленьй, синий.

2.3.6. Иммуноферментный метод исследования

Исследование белка фибулина-5 проводилось в научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – д.б.н. Т. Ю. Иванец). Забор венозной крови производили из локтевого доступа. После центрифугирования образцы сыворотки периферической крови хранили до исследования при -80°C. Исследование концентрации сывороточного белка фибулина-5 проводили методом ИФА с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (США) Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA) Kit For Fibulin 5 (FBLN5).

2.3.7. Метод жидкостной цитологии

Исследование мазков-соскобов из области «влагалищной ямки» проводилось в 1 патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – д.м.н. А.В. Асатурова).

Жидкостная цитология – метод исследования, представляющий собой получение мазка с помощью специальной щеточки Cervex Brush, «головка» которой отламывается и помещается в виалу с консервирующей средой. В настоящем исследовании применялся метод SurePath с приготовлением и окраской мазков (по методу Папаниколау) на автоматическом аппарате для жидкостной цитологии Becton Dickinson. Данная система предполагает центрифугирование содержимого виалы перед переносом клеточной взвеси на стекло для получения монослоистого и более репрезентативного мазка. Диаметр окружности, внутри которой располагаются клеточные элементы мазка, составляет 13 мм. При исследовании мазков оценивалась их клеточность, а также клеточный состав и наличие примесей и форменных элементов крови.

2.3.8. Методика проведения лечебных процедур

Для создания искусственного влагалища применялась методика аппаратной кольпоэлонгации по методике Шерстнева Б.Ю. модифицированная Уваровой Е.В. с использованием лекарственного средства – крем с эстриолом. Для вытяжения «влагалищной ямки» использовался кольпоэлонгатор, разработанный на базе отделения гинекологии детей и подростков (2-е гинекологическое отделение). Устройство состоит из двух частей: корпус из специального титанового деформированного сплава, содержащего вращательный механизм и сердечник - из разрешенного к применению в медицине фторопласта. На корпус нанесена сантиметровая шкала, с помощью которой можно регулировать степень выдвижения сердечника [66]. Устройство крепится ремнями к талии пациентки, таким образом, чтобы сердечник был фиксирован к коже промежности в месте нахождения будущего влагалища. Во время процедуры сила давления сердечника кольпоэлонгатора на ткани регулировалась поршнем с учетом выраженности субъективного ощущения распирания для предотвращения повреждения растягиваемой «влагалищной ямки». Суть процедуры состоит в постепенном давлении на промежность, с силой, не превышающей эластичности тканей. Курс лечения состоял из 20 процедур, которые проводились 2 раза в день с интервалом 4 часа. Продолжительность первой процедуры составляла 20 минут, а всех последующих – по 40 минут. Крем с эстрадиолом наносится на наружную поверхность фторопластового сердечника.

Физиотерапевтическое воздействие на «влагалищную ямку» при аплазии влагалища осуществлялось устройством МАВИТ (УЛП-01 «ЕЛАТ»). Способ осуществляется следующим образом: при положении пациентки лежа на спине первым этапом проводят воздействие на «влагалищную ямку» теплом, импульсным магнитным полем, вибрационным массажем с помощью устройства «МАВИТ», с амплитудным значением радиальной составляющей магнитной индукции импульсного магнитного поля на поверхности рабочей зоны аппликатора от 3 до 30 мТл, частотой повторения монополярных импульсов от 20 ± 5 Гц до 100 ± 20 Гц,

длительностью цикла 12 ± 2 с, амплитудой вибрации аппликатора - от 0,01 до 0,1 мм, с частотой вибрации от 20 ± 5 Гц до 100 ± 20 Гц и температурной поверхностью нагревательного элемента от 37,5 до 42°C, продолжительностью процедуры 20 минут 2 раза в день, с перерывом между воздействиями не менее 4 часов, курсом 16 процедур с последующим проведением стандартной кольпоэлонгации по 40 минут 2 раза в день.

2.3.9. Статистические методы оценки данных

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением «базы» данных в форме таблиц «Excel» фирмы «Microsoft». Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета SPS Statistica 6, фирмы «Statsoft Inc», с помощью раздела «Анализ данных», подраздела «Описательная статистика» в Microsoft Excel 1997-2000, а также с использованием программы Biostat, GraphPad (США). Определены: процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего (m), средне-квадратическое отклонение (σ), 95% доверительный интервал, медиана (Me). Оценка категориальных переменных произведена с вычислением частот и долей (%), для сравнения различий использовали таблицы сопряженности и вычисляли χ^2 тест. Для небольших выборок был применен точный критерий Фишера. Сравнение множества частот проводили, вычисляя критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p<0,05$, высоко достоверными $p<0,001$, не достоверными $p>0,05$.

Сравнение непараметрических показателей, если групп было больше двух, оценивали с помощью методов непараметрического анализа вариаций: критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis rank – ANOVA tests), Уилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне достоверности $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности строения половых органов пациенток с СМРКХ

В основу работы положен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 64 девочек-подростков с аплазией влагалища и матки, за период с 2013 по 2017 гг., обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по поводу формирования влагалища.

Средний возраст девочек составил $16,4 \pm 0,1$ (15-18) лет. Из их числа 15-летних было 10 (15,6%) пациенток, 16-летних – 22 (34,4%), 17-летних – 28 (43,7%), 18-летних – 4 (6,3%). При распределении пациенток по месту жительства выявлено, что большинство девочек проживали в Центральном Федеральном округе (Рисунок 2).

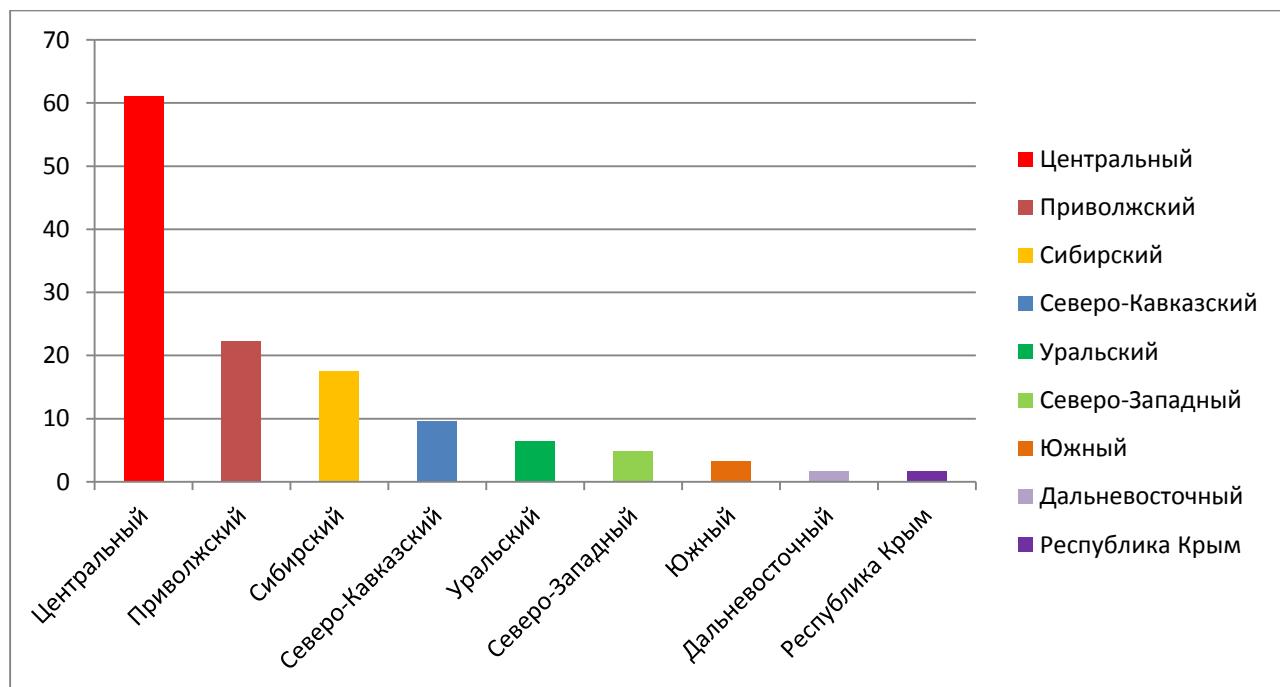


Рисунок 2. Распределение пациенток по Федеральным округам РФ

Полученные данные, по-видимому, связаны с большей обращаемостью населения к врачам в Центральном Федеральном округе и близостью к Москве.

Согласно задачам исследования, проведен анализ анамнестических данных пациенток. Выявлено, что контакты с вредными факторами внешней среды (химическое и металлургическое производство, радиационное воздействие) имели 11,0% родителей девочек, 4,7% из них имели зависимость от алкоголя и курения,

1,5% состояли в близкородственном браке. При изучении наследственности у родственников первой (родители) и второй (братья/сестры, бабушка и дедушка) линии отмечено, что у 20,3% из них был сахарный диабет второго типа, у 6,25% - гипертоническая болезнь, у 4,7% - заболевания почек. Другие заболевания встретились менее часто (заболевания щитовидной железы (3,1%), бронхиальная астма (3,1%) и онкологические заболевания (3,1%)).

При изучении профессиональной деятельности родителей пациенток получено, что наиболее часто они имели рабочие профессии (75%), менее часто родители имели статус служащих.

При изучении анамнеза родителей установлено, что 95,2% не имели заболеваний на момент рождения девочек. У одной (1,6%) мамы синдром вегетативной дисфункции по гипертоническому типу. У 3-х пациенток отмечена тенденция к накоплению аномалий развития: у одной матери (1,6%) – врожденная расщелина верхней губы, у одного отца - гипоплазия почки, в одном случае встретилась семейная низкорослость.

При изучении анамнеза пациенток установлено, что на момент рождения девочек возраст их матерей составил $25,6 \pm 0,6$ (18-39) лет, отцов $28,2 \pm 0,7$ (18-45) лет. От первой беременности родились 26 (40,6%) девочек, от второй – 16 (25,0%), третьей и последующих – 22 (34,4%). От первых родов родились 45 (70,3%) девочек, от вторых – 14 (21,9%), третьих и последующих – 5 (7,8%). Осложненное течение беременности наблюдалось у 29 (45,3%) мам пациенток, наиболее часто на фоне угрозы прерывания (18; 28,1%), реже рвоты беременных (4; 6,2%), преэклампсии (4; 6,2%), анемии (4; 6,2%), пиелонефрита (3; 4,7%) и гриппа (3; 4,7%). Роды были самопроизвольными у 51 (79,7%) матерей пациенток и у 13 (20,3%) – путем кесарева сечения. Патологическое течение родов зарегистрировано в 8 (12,5%) случаях, в том числе преждевременные роды (4,7%), стремительные роды (1,6%), запоздалые роды (4,7%), кровотечение (1,6%). В 3-х случаях были роды двойней, причем рождение детей одного пола (девочек) отмечено у двух. Средний вес при рождении девочек составил $3056,7 \pm 60,1$ гр., рост $50,3 \pm 0,3$ см.

В 49 (76,6%) семьях пациентки с СМРКХ являются единственным ребёнком и только у 15 (23,4%) девочек был родной брат/сестра.

Согласно задачам исследования, на следующем этапе изучен соматический статус пациенток. Выявлено доминирование хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (15,6%) и аллергические заболевания (10,9%). Менее часто встречались заболевания мочевыделительной, ССС и заболевания органов зрения (Таблица 3).

Таблица 3. Хронические экстрагенитальные заболевания у пациенток с СМРКХ

Заболевания	Все пациентки n=64	
	Абс.	%
- Заболевания органов ЖКТ	10	15,6
- Аллергические заболевания	7	10,9
- Заболевания мочевыделительной системы	6	9,4
- Заболевания ССС	6	9,4
- Заболевания органов зрения	6	9,4
- Заболевания опорно-двигательного аппарата	4	6,2
- Заболевания эндокринной системы	3	4,7
- Заболевания нервной системы	3	4,7
- Заболевания ЛОР-органов	3	4,7
- Заболевания эндокринной системы	3	4,7
- Заболевания дыхательной системы	2	3,1
- Заболевания системы кроветворения	2	3,1

Данные представлены как абсолютные значения и %.

Перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе были у 37 (58,8%) пациенток. Наиболее часто были выполнены грыжесечения - 15 (23,4%). У 8 из 11 пациенток отмечены двусторонние паховые грыжи, выполненные преимущественно в дошкольный возрастной период (от 1,5 до 7 лет). В то время как операции по поводу грыжи белой линии живота производились в школьный период (от 7 до 15 лет) жизни (Таблица 4).

Таблица 4. Перенесенные оперативные вмешательства у пациенток с СМРКХ

Операции	Всего (n=64)	
	Абс.	%
- грыжесечение	15	23,4
- удаление замкнутыхrudиментарных функционирующих маток или мышечных тяжей	12	18,7
- аппендэктомия	5	7,8
- ушивание межпредсердной перегородки	1	1,5
- удаление фиброаденомы молочной железы	1	1,5
- аденоотомия	1	1,5
- наложение обходного кишечного анастомоза по методике Киммура	1	1,5
- антирефлюксная операция Политонно-Медбеттера	1	1,5

Данные представлены как абсолютные значения и %

Основной жалобой пациенток было отсутствие менструаций. По данным анамнеза установлено, что средний возраст постановки диагноза СМРКХ составил $15,3 \pm 0,1$ (12-18) лет.

Таким образом, большинство девочек были рождены через естественные родовые пути от повторной беременности (59,4%), протекавшей с осложнениями (45,3%) почти у каждой второй мамы, среди которых превалировала угроза прерывания. Большинство родителей (95,2%) были здоровы на момент зачатия. Контакты с неблагоприятными факторами внешней среды и вредные привычки до рождения ребенка наблюдались лишь у 15,7% родителей. Среди соматических заболеваний у девочек с СМРКХ превалировала патология желудочно-кишечного тракта (15,6%), а у четверти пациенток отмечался отягощенный аллергенный анамнез. У каждой пятой пациентки в анамнезе было проведено оперативное лечение, чаще всего по поводу паховых грыж в дошкольном возрасте и удаления функционирующих маточныхrudиментов в период полового созревания.

При оценке антропометрических параметров выявлено, что дефицит массы тела имели 20,3% девочек, избыточную массу – 9,4%. Средний рост составил $159,9 \pm 0,7$ (143-176) см. У 2-х из них отмечена низкорослость (до 150 см), у 4-х – высокорослость (выше 170 см). Притом средний вес девочек был равен $54,9 \pm 1,3$ (37-88) кг, ИМТ – $21,9 \pm 0,8$, что соответствует параметрам 50 процентиля по возрасту. Следует отметить, что у одной пациентки имелась врожденная патология развития шейных и верхнегрудных позвонков, что соответствовало синдрому Клиппейля-

Фейля. Среди особенностей осмотра отмечена гемангиома правой руки у одной из девочек и у одной – гипоплазия 5-х пальцев обеих кистей.

При объективном осмотре и пальпации молочных желез патологии не выявлено ни у кого из обследованных. Параметры полового развития (по J.M.Tanner) соответствовали стадии В4 у 40 (62,5%) пациенток, В5 – у 24 (37,5%), Р4 – у 30 (46,8%), Р5 – у 34 (53,2%).

При гинекологическом осмотре наружные половые органы у всех девочек были развиты по женскому типу. У большинства из них (59; 92,2%) наружное отверстие уретры располагалось типично. У 5 (7,8%) пациенток отмечена дистопия уретры, из них у одной в сочетании с её расширением. Почти у всех определялся гимен (95,3%). У большинства (85,9%) гимен был представлен по типу кольцевидного с бахромчатым свободным краем, менее часто (4,7%) отмечена кольцевидная девственная плева с ровным свободным краем. У 2-х девочек (3,1%) гимен был решетчатый и у 1 (1,6%) - перегородчатый. При осмотре вульвы у подавляющего большинства девочек вход во влагалище визуализировался и в области предполагаемого входа во влагалище имелась слепо заканчивающаяся «влагалищная ямка» (n=61; 95,3%). Длина «ямки», колебалась от 0,5 до 1,5 см и в среднем была равной $1,0 \pm 0,5$ см. У 3-х (4,7%) девушек отсутствовал вход во влагалище и гимен (предполагаемый вход во влагалище сглажен) (Таблица 5).

Таблица 5. Особенности гинекологического осмотра пациенток с СМРКХ

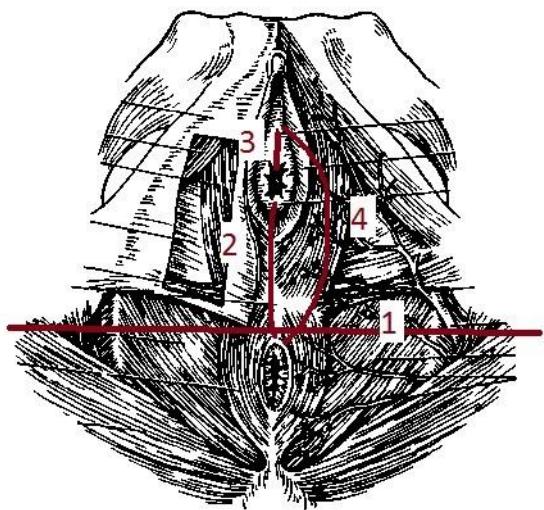
Критерий	Всего n=64	
	Абс.	%
- низкое расположение уретры*	5	7,8
- гимен решетчатый*	2	3,1
- гимен перегородчатый*	1	1,6
- отсутствие гимена*	3	4,7
- длина «влагалищной ямки» (см)**		$1,0 \pm 0,5$

* Данные представлены как абсолютные значения и %;

**Данные представлены как среднее±стандартное отклонение

На следующем этапе мы изучили топографо-анатомические ориентиры промежности и предположили, что они позволят нам выявить взаимосвязь между длиной «влагалищной ямки» и изученными параметрами. Так, расстояние между наружным отверстием уретры и входом во влагалище колебалось от 0,3 см до 2,0

($0,9 \pm 0,1$) см, между входом во влагалище и анусом от 2,0 до 5,0 ($3,6 \pm 0,1$) см, между уретрой и анусом от 3,5 см до 7,5 ($5,0 \pm 0,2$) см, между седалищными буграми от 6,0 до 21,0 ($10,4 \pm 0,5$) см, а верхней и нижней спайкой от 3,5 до 6,0 ($4,7 \pm 0,1$) см. Однако, анализ корреляционных зависимостей показал умеренную корреляцию между расстоянием от уретры до ануса и возрастом девушек ($r=0,477$, $p=0,012$) и глубина влагалищной ямки слабо зависела от возраста пациенток ($r=0,266$, $p=0,033$) и не зависела ни от одного предполагаемого нами ориентира. При оценки анатомических ориентиров промежности, интересной оказалась значимая связь исходного расстояния между передней и задней спайкой в зоне промежности и исходной длины «влагалищной ямки» ($r= -0,493$, $p=0,044$) (Рисунок 3).



Расстояние в см:

1. Между седалищными буграми
2. Между входом во влагалище и анусом
3. Между уретрой и входом во влагалище
4. Между уретрой и анусом

Рисунок 3. Схематическое изображение анатомических ориентиров использованных при анализе особенностей строения промежности у девушек с СМРКХ

На следующем этапе исследования, были изучены соскобы с зоны «влагалищной ямки» на клеточный состав. Определено, что флора эпителия исследуемой области у большинства (90,2%) пациенток с СМРКХ была представлена преимущественно палочками, у 6 (9,8%) – встречались единичные кокки. Эпителий описывался как плоский с единичными (до 5) лейкоцитами в поле зрения. Грибки, трихомонады и ключевые клетки не были выявлены. Таким образом, полученная картина условно соответствовала 1 и 2 степени чистоты влагалища по A.F.Heurlein.

Согласно плану исследования, выполнен забор мазков-соскобов с «влагалищной ямки» с использованием жидкостной цитологии. Результаты показали присутствие плоских клеток поверхностного, промежуточного (преимущественно), а также парабазального и базального типов. Выявлены представители палочковой (лактобациллы) и кокковой микрофлоры. «Чешуйки» (ороговевшие клетки плоского эпителия, лишенные ядра) были единичными, хотя и встречались в большинстве мазков (в 9 из 12), что свидетельствовало таким образом о принадлежности исследуемого эпителия к плоскому неороговевающему. В 2-х мазках визуализировались скопления лейкоцитов (Рисунок 4).

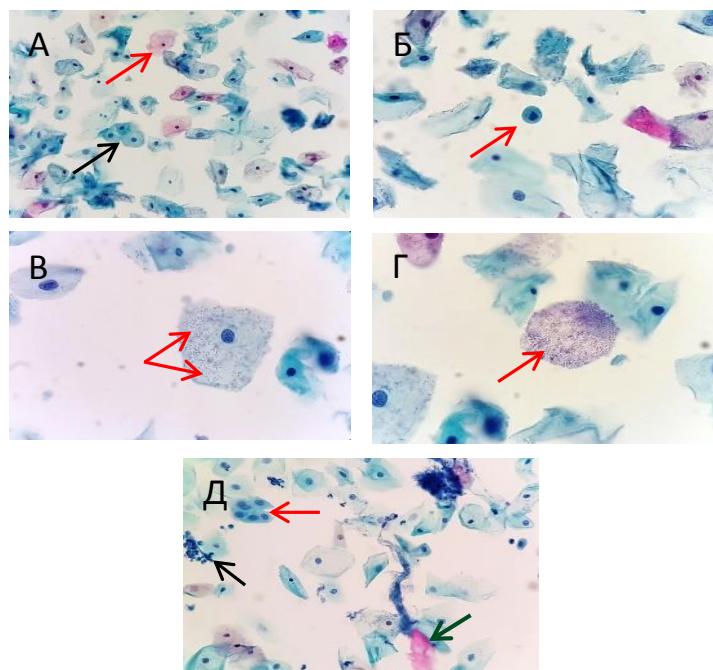


Рисунок 4. Результаты жидкостной цитологии соскобов эпителия «влагалищной ямки» у пациенток с СМРКХ. А. Поверхностные (красная стрелка) и промежуточные (черная стрелка) клетки плоского эпителия, х200 Б. Парабазальная клетка плоского эпителия, х 200, В. Палочковая микрофлора (лактобациллы), х400, Г. Кокковая микрофлора, х400. Д. Скопления лейкоцитов (отмечено черной стрелкой), комплекс клеток плоскоклеточной метаплазии (отмечено красной стрелкой), «чешуйка» (отмечено зеленой стрелкой), х 200. Окраска по Папаниколау.

При ректальном бимануальном исследовании внутренних половых органов у 44 (68,7%) пациенток по центру малого таза в области предполагаемого расположения тела матки определялся мышечный тяж размерами от 2,0 до 2,5 см мягко эластичной консистенции, безболезненный при осмотре. У 8 (12,5%) девочек имелись два мышечныхrudimenta по боковым стенкам таза размерами от 1,5 до 2,0

см, мягко эластичной консистенции, безболезненные, у 12 (18,7%) маточныеrudimentы удалены ранее в связи с функционированием.

Таким образом, при исследовании анатомо-топографических особенностей пациенток с СМРКХ отмечено, что у большинства из них имелось типичное расположение уретры (92,2%), наличие кольцевидного гимена с баюромчатым свободным краем (85,9%), за которым определялась слепо заканчивающаяся «влагалищная ямка» (95,3%) длиной в среднем до 1,0 см, выстланная неороговевающим плоским эпителием, преимущественно с бациллярной флорой. При бимануальном ректальном исследовании матка в типичном месте не определялась.

У всех девочек до проведения лечения оценивали функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем. Как видно из Таблицы 6, большинство гормонов находилось в рамках референсного интервала. При детализации, выявлено, что уровень ЛГ был снижен у 10 (15,6%) пациенток, повышен – у 4-х (6,2%), уровень ФСГ снижен у 10 (15,6%), повышен – у 2 (3,1%). Уровень кортизола был повышен у 16 (25%) девочек. Уровень эстрадиола в сыворотке крови у 9 девочек был ниже 150, а у 4 (6,2%) - отмечена гиперэстрогения, со значениями выше 740. Отмечено, что у 37 (57,8%) девочек было снижение уровня АМГ (Таблица 6).

Таблица 6. Гормональный профиль у пациенток с СМРКХ

Гормоны сыворотки крови	Единицы измерения	Медиана гормона сыворотки крови и референсный интервал, n=64	Min/Max
ЛГ	МЕ/л	5,8 (2,3 -15)	0,6-27,8
ФСГ	МЕ/л	4,2 (2,0-10)	1,07-13,2
Эстрадиол	пмоль/л	350,7 (150-740)	73-1076
Пролактин	мМЕ/л	383,2 (120-500)	114-871
Кортизол	нмоль/л	455,9 (200-500)	241-721
АМГ	нг/мл	4,2 (2,4-6,2)	0,3-8,6

При проведении комплексного ультразвукового исследования пороки мочевыделительной системы впервые были выявлены у 20 (31%) девушек. Из их числа агенезия почки имела место у 9 (14,1%) пациенток (из них

у 7- отсутствовала левая почка), правосторонний нефроптоз - у 7 (10,9%), тазовая дистопия – у 4 (6,2%) (Таблица 7).

Таблица 7. Структура пороков мочеполовой системы у девушки с СМРКХ

Пороки	Всего (n=64)	
	Абс.	%
- агенезия	9	14,1
- правосторонний нефроптоз	7	10,9
- тазовая дистопия	4	6,2

Данные представлены как абсолютные значения и %

По результатам УЗИ органов малого таза у 44 (68,7%) девочек в полости малого таза определялась плотная эхо-структура - мышечный тяж. Длина его в среднем была равной $25,3 \pm 0,8$ мм, ширина – $7,9 \pm 0,6$ мм, переднезадний размер - $12,6 \pm 1,1$ мм. Матка в виде 2 мышечных валиков, расположенных у стенок малого таза, была диагностирована у 20 (31,3%) пациенток, со средними размерами: длина правого – $19 \pm 2,5$ мм, ширина – $11,5 \pm 1,1$ мм, переднезадний размер - $15 \pm 1,3$ мм (Рисунок 5).

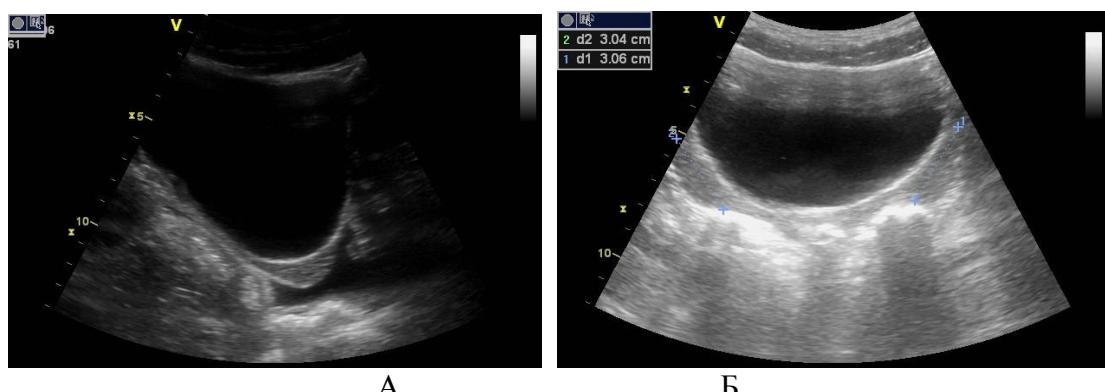


Рисунок 5. Аплазия матки. В проекции матки на фоне небольшого скопления свободной жидкости определяется гипоэхогенный тяж с четкими ровными контурами размерами около 30 мм. Продольное трансабдоминальное сканирование (А). При трансабдоминальном поперечном сканировании у боковых стенок малого таза определяются изоэхогенные тяжи (маркеры) с четкими ровными контурами размерами около 30 мм - правый и левый рога матки без признаков функционирования.(Б).

У 12 (18,7%) из 20 девочек ранее диагностированы признаки функционирования маточныхrudиментов: у 10 из них определялись с одной стороны (Рисунок 6), у 2-х – были двусторонними. Маточныеrudименты были расположены в тазу пристеночно, заканчиваясь конусообразно.

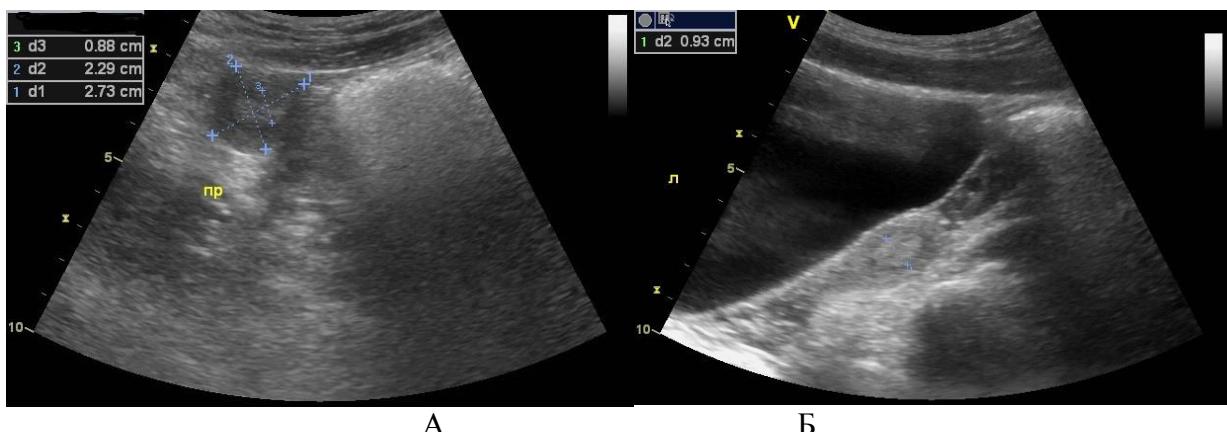


Рисунок 6. Правый замкнутый функционирующий рудиментарный рог матки, расположенный у боковой стенки таза. Маркерами указаны размеры рога ($2,73 \times 2,29$ см), толщина эндометрия (0,88 см) (А). Рудиментарный рог матки слева с признаками функционирования – толщина эндометрия составляет 9,3 мм. Латеральное и выше расположен неизмененный яичник (Б).

С целью уточнения функционирования рудиментарных маток было выполнено магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (Рисунок 7).

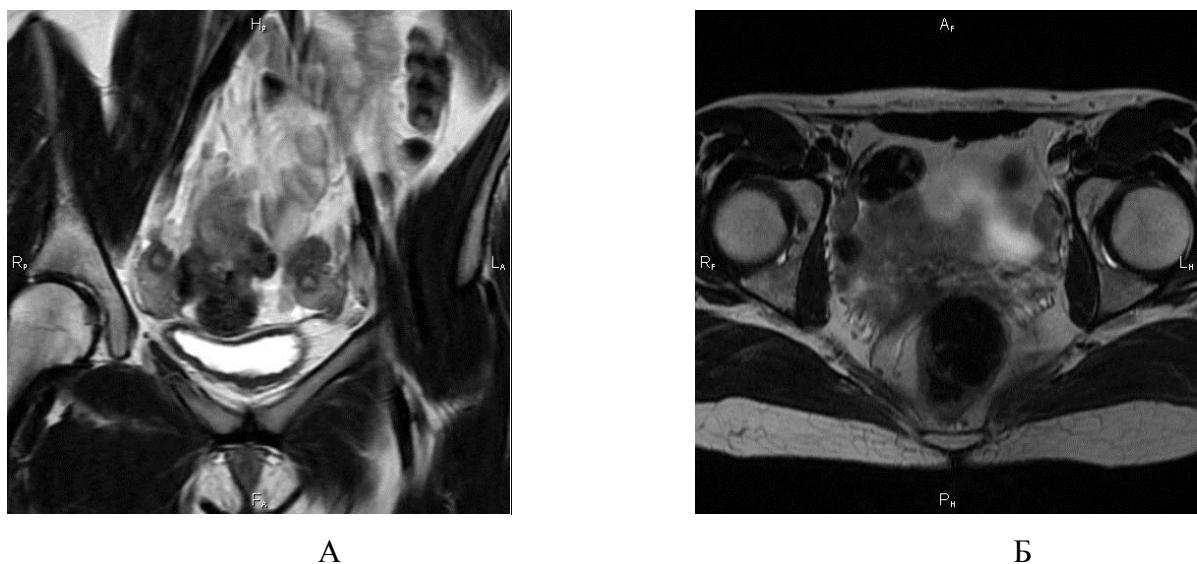


Рисунок 7. МРТ. У боковых стенок малого таза определяются рудиментарные функционирующие рога матки с четкими ровными контурами размерами около 30 мм - правый и левый рога матки с признаками функционирования (А) и без признаков функционирования (Б).

Всем больным с циклическим болевым синдромом и замкнутыми функционирующими маточными рудиментами выполнена лапароскопия с удалением маточных рудиментов в среднем возрасте $13,2 \pm 0,7$ лет. (Рисунок 8 А, Б).



Рисунок 8 А. Правый функционирующий рудиментарный рог, этапы операции.

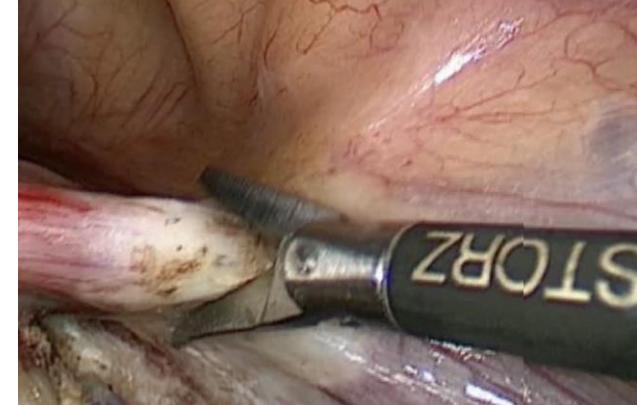


Рисунок 8 Б. Этапы операции: удаление правого рога матки с помощью биполярного коагулятора и ножниц.

Гистологическое исследование полученных препаратов характеризовалось обнаружением стромы эндометрия и активных эндометриальных желез (Рисунок 9).

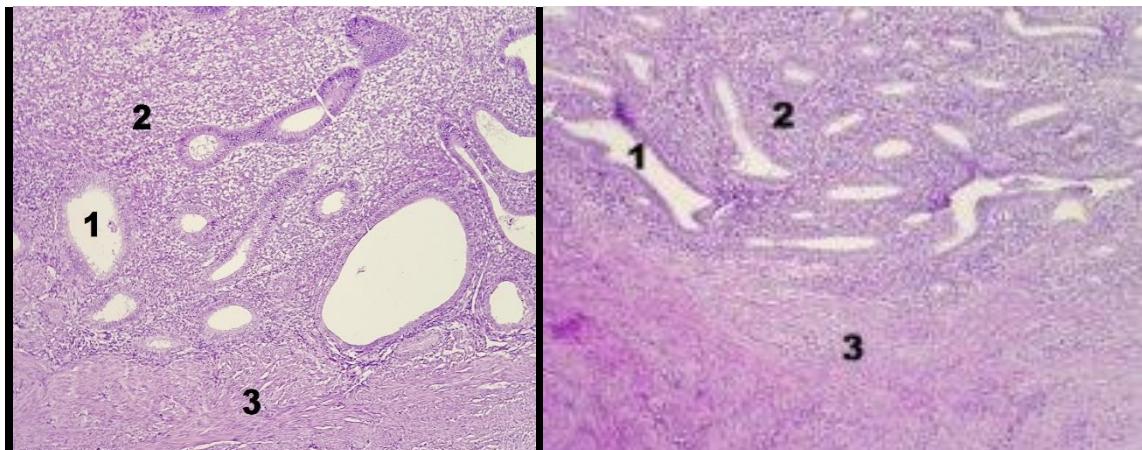


Рисунок 9. Гистологическая картина замкнутого функционирующего маточного рога, где 1 - просвет эндометриальной железы; 2 - стroma эндометрия; 3 – миометрий

Яичники как правило были расположены высоко, у входа в малый таз, имели вытянутую форму. Средние размеры правого яичника составили $32,3 \pm 0,7$ мм, $15,7 \pm 0,5$ мм и $22,3 \pm 0,8$ мм (средний объём $6,01 \pm 0,6$ см 3), левого - $30,5 \pm 0,9$ мм, $16,9 \pm 0,7$ мм и $23,4 \pm 0,9$ мм (средний объём $6,41 \pm 0,7$ см 3). У 57 (89%) в структуре

описывали мелкокалиберные фолликулы до 7 мм диаметром в количестве 6-8 штук в срезе 4-10 штук, обеднен фолликулярный аппарат с двух сторон у 2 пациенток, у 5 (7,8%) – определялся как выраженный. Кистозные образования в яичниках визуализировались у 4 (6,25%) пациенток: у 2-х растущий фолликул 15 мм и 19 мм и в 2 случаях киста жёлтого тела в стадии регресса размерами 25x15 мм и 13x17 мм.

3.2. Медико-психологическое тестирование девочек с СМРКХ

3.2.1 Исследование тревожности

Согласно задачам исследования, нами оценены показатели ситуационной и личностной тревожности у изучаемого контингента пациенток. Ситуационная тревожность у девочек до лечения была равной $41,7 \pm 1,9$ балла, личностная – $45,4 \pm 1,3$ балла. Причем, высокий уровень ситуационной тревожности имели 42,9% пациенток и более половины (54,8%) личностной. Высокий показатель ситуационной тревожности до лечения свидетельствует о выраженном психоэмоциональном напряжении. После проведенного курса терапии нами отмечена положительная динамика, проявляющаяся снижением тревожности у пациенток ($32,5 \pm 1,3$ балла и $39,7 \pm 1,3$ балла соответственно).

Выявлено, что 94,1% пациенток после проведенной терапии имели адекватный уровень ситуационной тревожности, что значимо выше, чем до лечения ($p < 0,001$) и свидетельствует об отсутствии напряжения, беспокойства, озабоченности, нервозности при эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию (Таблица 8). Низкотревожные подростки исключают свою ответственность при решении тех или иных задач, показывают незаинтересованность в деятельности.

У 54,8% девочек с СМРКХ выявлена высокая личностная тревожность, что говорит о высокой вероятности появления состояния тревожности у субъекта в ситуациях, где речь идёт об оценке его компетентности, подготовленности и воспринимаемых им как угрожающие. После лечения личностная тревожность также значительно снизилась. Мы отметили, что адекватный уровень личностной тревожности имели 61,8% испытуемых после терапии, что значимо выше аналогичного показателя до лечения. Данный факт свидетельствует о склонности

воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на них соответствующим состоянием тревожности (Таблица 8).

Таблица 8. Общая динамика показателей тревожности (опросника Спилбергера-Ханина) у девушек с СМРКХ

Результат/уровень тревожности	Ситуационная тревожность		P	Личностная тревожность		P
	до	после		до	после	
До 30 баллов/низкий	26,1±1,1 (21,4%)	26,3±0,8 (44,1%)	0,642	нет	27±0,9 (14,7%)	
31-44 балла/умеренный	35,9±0,8 (35,7%)	35,5±0,8 (50%)	0,614	38±1,1 (45,2%)	39,4±0,8 (61,8%)	0,279
Больше 45 баллов/высокий	54,3±1,4 (42,9%)	50±2 (5,9%)	0,290	51,4±1,3 (54,8%)	48,7±0,8 (23,5%)	0,425
Средние оценки/баллы	41,7±1,9	32,5±1,3	0,001	45,4±1,3	39,7±1,3	0,01

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, %; p<0,05 – достоверный результат, p<0,001 – высоко достоверный результат.

Таким образом, после лечения у девочек-подростков с СМРКХ была положительная динамика и ситуационная, и личностная тревожности преобладали в рамках адекватной (умеренной).

В последующем мы изучили параметры психоэмоционального состояния в возрастных группах. Как видно из Таблицы 9 и 10, вид терапии влияет на ситуационную тревожность. Получена значимая разница по ситуационной тревожности в группе кольпоэлонгации с физиовоздействием по сравнению с стандартным методом.

Таблица 9. Динамика показателей опросника Спилбергера в I группе (15-16 лет, n=32)

	Ситуационная тревожность		P	Личностная тревожность		P
	до	после		до	после	
Группа КЭ (n=19)	41,7±3,4	32,4±2,8	0,06	43,3±3,1	39,5±2,6	0,4
Группа КЭ+Мавит (n=13)	40,5±4,3	30,7±1,7	0,05	46,6±3,0	38,8±2,6	0,07

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, p<0,05 – достоверный результат, p<0,001 – высоко достоверный результат.

Таблица 10. Динамика показателей опросника Спилбергера в II группе (17-18 лет, n=32)

	Ситуационная тревожность		P	Личностная тревожность		P
	до	после		до	после	
Группа КЭ (n=17)	40,7±5,3	33,0±3,6	0,3	46,4±3,4	41,2±3,7	0,3
Группа КЭ+Мавит (n=15)	42,7±3,4	28,5±1,6	0,03	44,7±1,6	40,2±1,8	0,09

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; p<0,05 – достоверный результат, p<0,001 – высоко достоверный результат.

Таким образом, высокая ситуационная и личностная тревожность, свойственная данному возрастному периоду, снижается после лечения. Девочки-подростки с СМРКХ до терапии имеют высокий уровень ситуативной (42,9%) и личностной тревожности (54,8%). После проведенного лечения практически у всех пациенток данные параметры снижаются до умеренного и низкого уровня тревожности.

3.2.2 Оценка самочувствия, активности, настроения

При анализе опросника САН общее среднее значение у пациенток с СМРКХ было равным $5,1 \pm 0,1$ баллов (самочувствие $5,3 \pm 0,1$, активность – $4,6 \pm 0,1$, настроение – $5,5 \pm 0,1$ баллов), что ниже, в сравнении со средними данными подростков Москвы [58].

Известно, что нормальная оценка или оптимальный показатель общего состояния человека лежит в диапазоне САН от 5 до 5,5 баллов [58]. Мы провели анализ САН с целью оценки возможного персонифицированного подхода к лечению. Выявлено, что снижение одного из показателей САН имели 65,6% ($n=42$) девочек из группы обследуемых, у трети пациенток снижены все три показателя. (Рисунок 10).



Рисунок 10. Распределение пациенток с СМРКХ по данным САН ($n=64$), %

Таким образом, нами была выявлена когорта девушек с СМРКХ с неблагоприятным психоэмоциональным статусом. Почти у половины (42,8%) из них один из показателей был меньше 4 баллов, что свидетельствует о крайне неблагоприятном состоянии пациенток (Рисунок 11).



Рисунок 11. Динамика САН по средним показателям (баллы) и по структуре (%), (n=42).

После проведенного лечения показатели САН улучшилось на 14,1%, в сравнении с показателями до лечения. Меньше 4 баллов, по одному из показателей, было только у 19% пациентов или улучшение отмечено на 23,8%. Притом, положительная динамика по всем трем показателям отмечена на 28,6%. К окончанию курса терапии критерий самочувствие был снижен только у 8 (19%) девочек, активность - у 26 (61,9%), настроение - у 4 (9,5%), по сравнению с показателями до лечения - 21, 36 и 21 пациентка соответственно. В результате отмечено статистически значимое повышение указанных параметров САН, с более выраженным изменениями настроения и самочувствия ($p=0,03$ и $p=0,05$ соответственно, $p\leq 0,05$). Таким образом, после лечения улучшается настроение и самочувствие девочек с СМРКХ при отсутствии динамики их активности, что свидетельствует о нормализации психоэмоционального состояния.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости проведения лечения СМРКХ у девочек 15 лет и старше ввиду улучшения их психоэмоционального состояния, что подтверждается уменьшением числа девочек, имеющих 5 и менее баллов и сокращением числа пациенток, имеющих снижение сразу по трем критериям САН с одновременным повышением настроения и самочувствия, при практически неизменной активности.

3.3. Специальные лабораторные (сывороточный уровень фибулина-5) и инструментальные (ультразвуковая эластография тканей «влагалищной ямки») методы исследования пациенток с СМРКХ

Неудача при проведении процедуры может быть связана с появлением болевых ощущений в зонах пальпаторного уплотнения тканей у данной когорты пациенток. Подобные наблюдения и необходимость усовершенствования метода кольпоэлонгации для повышения ее эффективности послужили причиной углубленного изучения особенностей соединительной ткани у таких девочек и оценка ее вклада в результативность лечения.

Нами проанализированы возможное наличие в выделенной когорте пациенток клинических маркеров, преимущественно говорящих о фактах накопления признаков дисплазии соединительной ткани. Как оказалось, у 6,2% из них были костно-суставные (гипермобильность суставов) признаки, у 17,2% изменения в половой (паховые грыжи) системе, а также висцеральные маркеры, выявленные клинико-инструментальными методами исследования со стороны сердечно-сосудистой систем – у 9,4% (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда в полости левого желудочка, ВСД по гипотоническому типу), мочевыделительной – у 20,2% (нефроптоз, дистопия, пиелоэктазия), органов зрения – у 9,4% (миопия, астигматизм). В результате, у 29 (45,3%) пациенток из 64 выявлены признаки нДСТ, при этом у 9 девочек отмечено 2 и более признака дисплазии соединительной ткани.

С целью оценки эластического звена соединительной ткани нами определено содержание уровня сывороточного белка - фибулина-5 у 50 пациенток в системном кровотоке. Мы не нашли ссылок на ранее проведенное аналогичное исследование среди подростков, поэтому не смогли сравнить полученные данные с нормативными возрастными показателями.

Средний сывороточный уровень фибулина-5 составил $8188,4 \pm 199,4$ пг/мл (5247,4-11151,4). Выявлено, что уровень белка превалирует в 15 лет с постепенным снижением к 18 годам (Рисунок 12). После проведения сравнительного анализа

содержания фибулина-5 в сыворотке крови у пациенток с СМРКХ отмечена повозрастная тенденция к его снижению. Данный факт позволяет предполагать, что в более старшем возрасте уровень белка еще более снижен. При сравнении полученных данных с параметрами здоровых женщин репродуктивного возраста $35,1 \pm 7,3$ лет ($n=10$) получена значимая разница ($p=0,002$) уровня фибулина-5 в двух возрастных группах. Так концентрация фибулина-5 у девочек в среднем составила $8188,4 \pm 199,4$ (5247,4-11151,1) пг/мл, что значительно выше, чем у женщин более старшего возраста - $5173,4 \pm 179,4$ (3172-9151,3) пг/мл (Рисунок 12). Учитывая полученные данные можно полагать, что клиническая эффективность кольпоэлонгации будет ожидаемо выше в подростковом периоде.

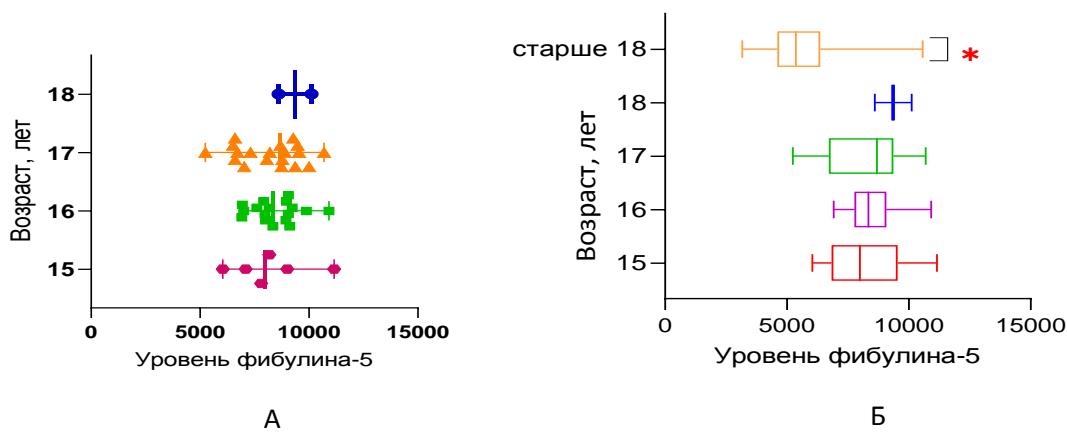


Рисунок 12. Повозрастной уровень фибулина-5 сыворотки крови у пациенток с СМРКХ (А) и в группе сравнения (Б)

При сравнение средних значений фибулина-5 в группе девочек с нДСТ и в группе без признаков нДСТ наблюдалась четкая тенденция ($p=0,064$) к снижению уровня белка в сыворотке крови у пациенток с нДСТ. Таким образом, у 45,3% отмечались признаки нДСТ, уровень фибулина-5 характеризовался повозрастными изменениями в сторону снижения, притом отмечалась четкая тенденция к снижению уровня белка в сыворотке крови у пациенток с нДСТ по сравнению с девочками, не имеющими её (Рисунок 13, Таблица 11).

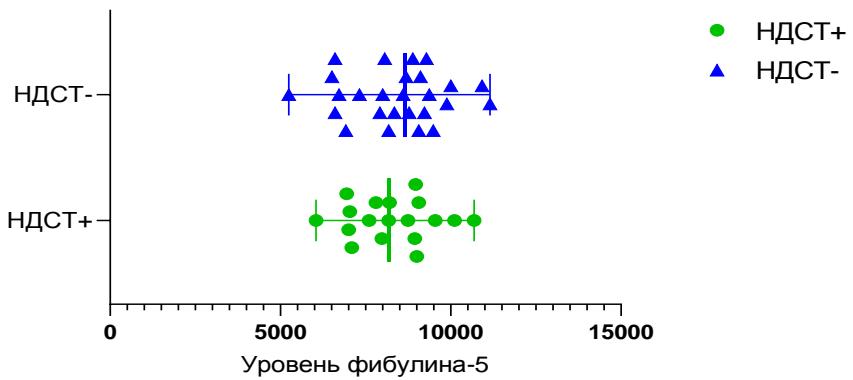


Рисунок 13. Уровень фибулина-5 сыворотки крови у пациенток с СМРКХ с нДСТ и без нДСТ (n=50).

Таблица 11. Уровень фибулина-5 сыворотки крови у пациенток с СМРКХ с нДСТ и без нДСТ

Параметры	нДСТ(+)	нДСТ(-)
	нДСТ +(n=18)	нДСТ - (n=26)
Minimum	6048	5247
25% Percentile	7078	7220
Median	8192	8647
75% Percentile	9017	9308
Maximum	10689	11151

Учитывая полученные данные и важность объективизации результатов консервативного формирования влагалища, а также необходимость динамической оценки получаемых показателей перед проведением лечения, нами был применен метод ультразвуковой эластографии тканей «влагалищной ямки», позволяющий находить и визуализировать очень малые участки уплотнения, находящиеся в недоступных для пальпации (прощупывания) областях при помощи ультразвукового сигнала.

Основными цветами являлись: красный (длинноволновой) с диапазоном ≥ 630 нм, зеленый (средневолновой) с диапазоном 510-550 нм и синий (коротковолновой) с диапазоном 450-480 нм [207] (Рисунок 14).

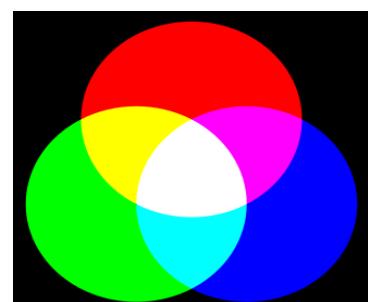


Рисунок 14. Аддитивное смешение цветов.

Физически более плотные структуры тканей окрашивались, как правило, оттенками синего цвета, легко сжимаемые эластичные участки марковались красной цветовой шкалой. Возможности прибора позволяли проводить окрашивание в режиме реального времени, с использованием сине-зелёно-красной цветовой гаммы, оттенков красного и серого (Рисунок 15).

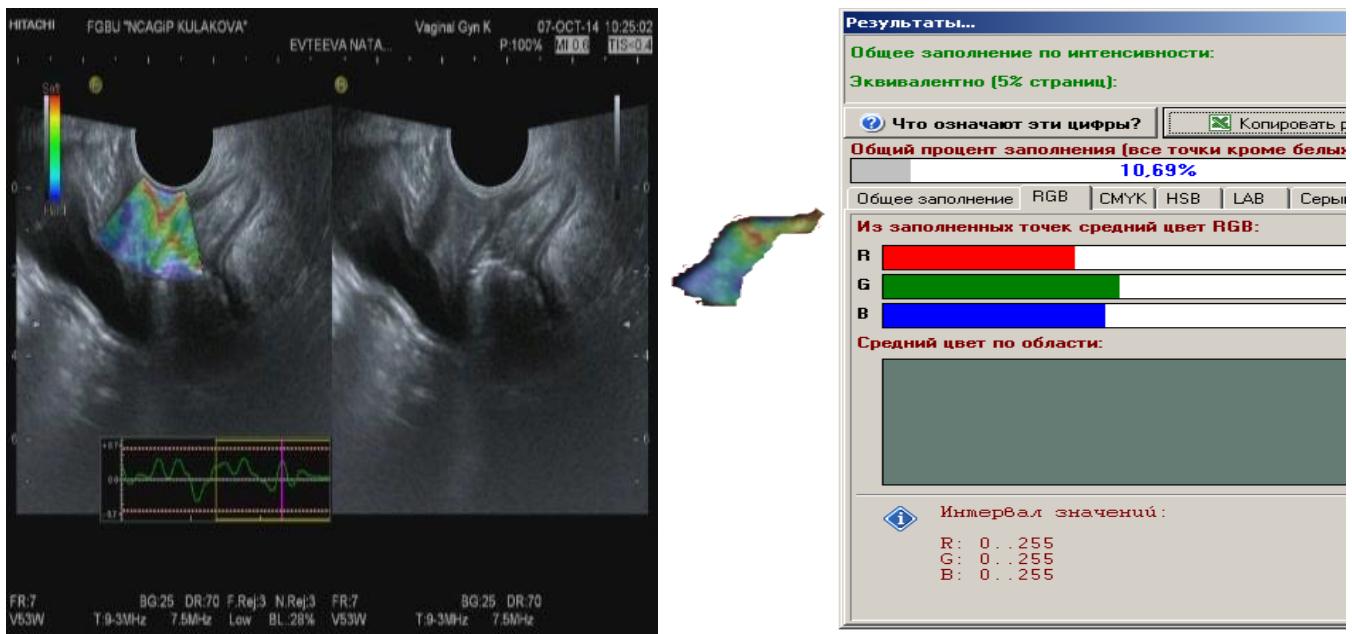


Рисунок 15. Эластографическая картина тканей «влагалищной ямки» у пациентки с СМРКХ.

Эластографическая картина тканей «влагалищной ямки» была представлена красным, зелёным и синим цветами. В соответствии с исходной компьютерной обработкой диапазон красного от 26,8 до 37,0 ($31,7 \pm 0,4$), зелёного от 34,9 до 43,5 ($39,3 \pm 0,3$), синего от 23,5 до 34,8 ($28,9 \pm 0,4$) спектрами в различных процентных соотношениях. Отмечено преобладание зелёного цвета и в меньшей степени представлены красный и синий (Таблица 12).

Таблица 12. Исходные данные эластографического исследования тканей «влагалищной ямки» у пациенток с СМРКХ

Группы	Эластографическое картирование		
	красный	зелёный	синий
Всего (n=64)	$31,7 \pm 0,4$	$39,3 \pm 0,3$	$28,9 \pm 0,4$

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение

При оценке прироста длины неовлагалища во взаимосвязи с цветовыми параметрами эластографической картины во время кольпоэлонгации, выявлена достоверная корреляция между зелёным цветом эластографического диапазона и динамикой длины формирующейся неовагины. На второй день лечения длина

влагалища коррелировала с зелёным цветом и коэффициент корреляции был равен 0,44, при $p=0,049$. На третьем и четвертом дне лечения и в совокупном анализе в течение 4-х дней также прослеживалась аналогичная ситуация ($r=0,46$, $r=0,48$, $r=0,46$ при $p=0,04$, $p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Процентные данные пациенток распределили согласно центильным коридорам. В результате, высокий лечебный эффект кольпоэлонгации прогнозировался при представленности зелёного спектра более чем 38,1%. При сопоставлении исходных данных с таковыми к моменту окончания лечения оказалось, что наиболее значимым было колебание представленности зеленого цвета 38,1% к 4 дню, с сохранением значений к завершению терапии.

После проведенного лечения диапазон красного составил от 27,9 до 37,8 ($32,4\pm0,4$), зелёного от 36,3 до 43,3 ($39,5\pm0,3$), синего от 25,3 до 31,8 ($28,0\pm0,2$) - значимой разницы в исследовании до и после терапии не получено. В свою очередь, данный факт позволяет проводить УЗ-эластографию «влагалищной ямки» однократно (Таблица 13).

Таблица 13. Данные эластографического исследования тканей «влагалищной ямки» до и после лечения

Всего (n=64)	Эластографическое картирование		
	красный	зелёный	синий
До лечения	$31,7\pm0,4$	$39,3\pm0,3$	$28,9\pm0,4$
После лечения	$32,4\pm0,4$	$39,5\pm0,3$	$28,0\pm0,2$

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение

Таким образом, при проведении ультразвуковой эластографии у девочек с СМРКХ определяется три цветовых параметра: синий, зелёный и красный. При выявлении площади представленности зелёного цвета 38,1% поsonoэластографии тканей «влагалищной ямки» является положительным прогностическим параметром эффективности кольпоэлонгации. Притом, воздействие физических факторов на область «влагалищной ямки» не ухудшает его тканевые качества, позволяя сохранить обезболивающий эффект и повысить эффективность проведенного лечения.

3.4. Сравнительный анализ лечения пациенток с аплазией влагалища по стандартной методике кольпоэлонгации и в сочетании с физiovоздействием и показателей альгометрии по ВАШ+ВРШ

Все пациентки с СМРКХ были разделены на 2 группы слепым методом, когда каждая новая пациентка включалась в I или II группу строго поочередно, вне зависимости от каких-либо других показателей. Девочки в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($16,3 \pm 0,1$ лет и $16,4 \pm 0,2$ лет) и начальной длине «влагалищной ямки», равной $1,0 \pm 0,5$ см (Таблица 14).

Таблица 14. Структура групп девушек с СМРКХ

Критерий	I группа (n=36) Метод кольпоэлонгации по стандартной методике	II группа (n=28) Метод кольпоэлонгации по стандартной методике с физiovоздействием	p
Возраст, лет	$16,3 \pm 0,1$	$16,4 \pm 0,2$	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	$22,4 \pm 0,1$	$20,8 \pm 0,3$	$>0,05$
Длина «влагалищной ямки», см	$1,0 \pm 0,5$ см	$1,0 \pm 0,5$ см	$>0,05$

Примечание: p<0,05 – статистическая разница

Таким образом, представленные в Таблице 14 данные доказывают идентичность I и II групп обследования по основным значимых показателям, что позволяет в дальнейшем провести их сравнение по результатам лечения.

Всем девочкам во время лечения проводился контроль прироста длины неовлагалища с применением специального графика (Рисунок 16).

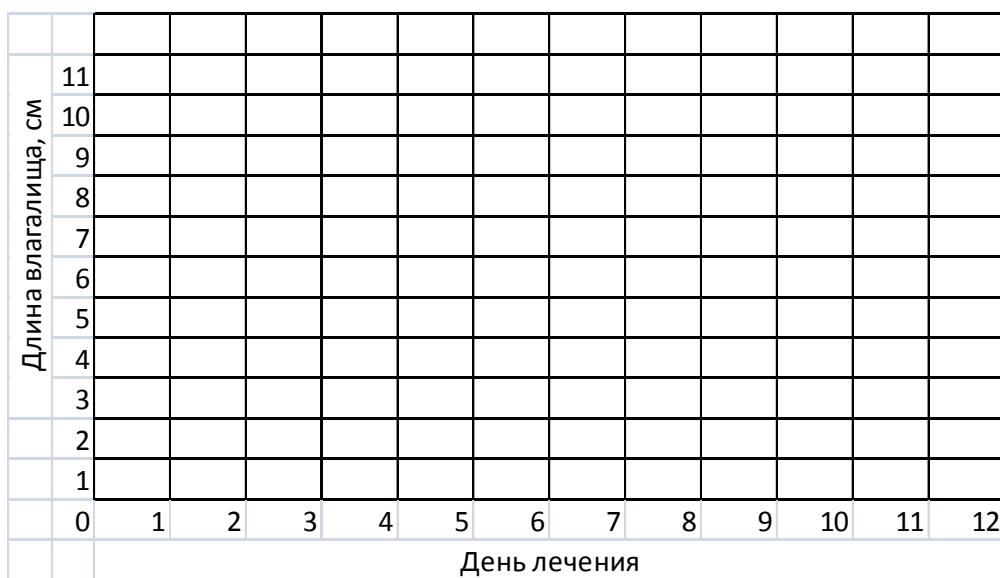


Рисунок 16. График прироста длины влагалища (образец).

Анализу подвергались данные ежедневно прироста длины влагалища в течение первой недели лечения и на 10 сутки.

После первой процедуры стандартной кольпоэлонгации длина неовлагалища в I группе была равной $3,7 \pm 0,3$ см с приростом длины $1,9 \pm 0,2$ см. Температура во влагалище до и после процедуры составила $36,5-36,7^{\circ}\text{C}$ и $36,7-37,2^{\circ}\text{C}$ соответственно. Глубина неовагины в среднем увеличивалась на $0,64 \pm 0,2$ см ежедневно. Длина неовлагалища у пациенток II группы после первой процедуры физиовоздействия (тепло-магнито-вибротерапия) с последующим проведением стандартной кольпоэлонгации была равной $5,1 \pm 0,4$ см (со средним приростом $3,3 \pm 0,2$ см), что значимо не отличалось от пациенток первой группы ($p=0,07$). Температура во влагалище до и после процедуры тепло-магнито-вибротерапии составила $36,5-37,0^{\circ}\text{C}$ и $37,3-37,9^{\circ}\text{C}$ соответственно и по окончанию процедуры кольпоэлонгации - $36,5-36,8^{\circ}\text{C}$. Глубина неовлагалища в среднем увеличивалась на $0,9 \pm 0,2$ см ежедневно, что больше в отличие от пациенток I группы. Нами отмечено, что в первый и второй день прирост длины неовлагалища у девочек II группы увеличивался на 1,4 см и 1,6 см соответственно, и значимо не отличался от девочек первой группы. На четвертый день лечения выявлена значимая разница в приросте длины неовлагалища у девочек второй группы по сравнению с первой ($p=0,03$). В последующие дни лечения сохранилась значимая разница в приросте длины неовагины в сравнении с пациентками, получающими стандартное лечение (на

пятый и шестой день длина неовлагалища увеличилась в среднем на 1,4 см и 2,0 см соответственно). На седьмой и десятый дни также сохранилась значимая разница в приросте длины неовагины. Нами определено, что достижение эффекта плато в лечении у пациенток в I группе происходит в среднем на 6 день, во II группе – на 7 день. Также выявлено, что минимальный прирост длины неовлагалища в течение нескольких дней выявлен к 20 процедуре в обеих группах (Рисунок 17).



Рисунок 17. Прирост длины неовлагалища у пациенток с СМРКХ ($M \pm m$, см), * $p < 0,05$.

По окончанию курса колльпоэлонгации (20 процедур) у пациенток I группы конечная глубина неовлагалища составила $6,8 \pm 0,3$ см (5,0 до 7,5 см), у девочек II группы (16 процедур физиовоздействия и 20 процедур колльпоэлонгаций) – $8,6 \pm 0,3$ см (5,5 до 9,0 см), что достоверно отличалось от пациенток I группы ($p=0,046$) (Рисунок 18).

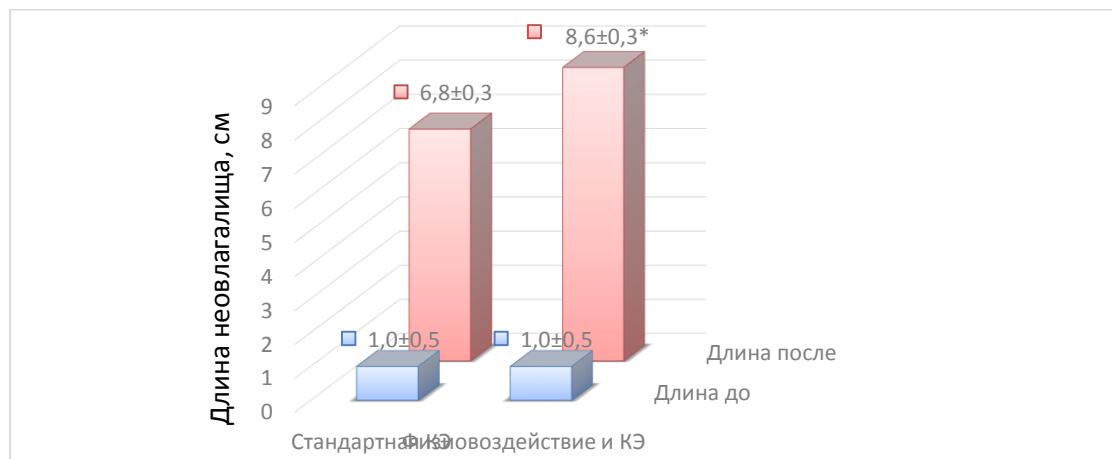


Рисунок 18. Динамика длины неовлагалища пациенток с СМРКХ, см

Учитывая особенности психоэмоционального статуса девочек-подростков и правила проведения шадящих схем физиолечения, первая процедура выполнена

только методом стандартной кольпоэлонгации с последующей оценкой интенсивности боли. В своей работе мы использовали комбинированную шкалу. Исходный уровень болевых ощущений в группах исследования значимо не отличался (Таблица 15).

Таблица 15. Исходный уровень болевых ощущений в группах у девушки с СМРКХ

Болевое ощущение	I группа (n=36)	II группа (n=28)	p
	M±m	M±m	
ВАШ+ВРШ (баллы и см)	3,7±0,2	3,8±0,1	≥0,05

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение, *p<0,05; 1-3 см- легкая боль, 3-7 см – умеренная, 7-9 см – сильная, 9 см и выше – невыносимая.

В процессе лечения, анализу подвергались данные оценки болевых ощущений на 10 и 20 процедуре кольпоэлонгации. Этот показатель на 10 процедуре составил 3,0±0,1 балла, на 20 процедуре – 1,8±0,2 балла в I группе пациенток. При динамической оценке интенсивность болевых ощущений во II группе на 10 процедуре составила 3,0±0,2 балла (отмечена одинаковая балльная оценка в обеих группах), на 20 процедуре – 1,0±0,2 балла, данный показатель был ниже в сравнении с уровнем I группы (Рисунок 19).

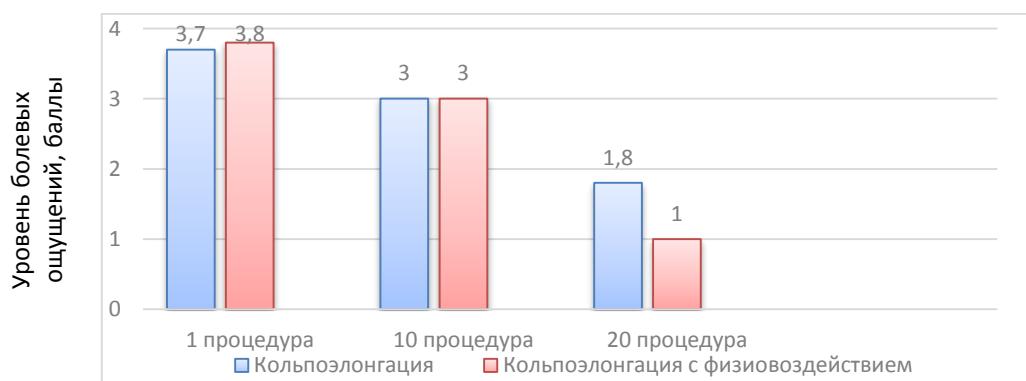


Рисунок 19. Динамика интенсивности боли в I и II группах с СМРКХ.

По данным шкалы на 10 процедуре степень выраженности болевых ощущений в группах была одинаковая и составила 3,0±0,15 балла, а к окончанию курса терапии отмечено статистически значимое снижение интенсивности болевых ощущений в обеих группах $p=0,023$ и $p=0,0013$ соответственно (Таблица 16).

Таблица 16. Динамика интенсивности болевых ощущений в группах у пациенток с СМРКХ, баллы

Группа	Метод лечения	До лечения	После лечения	P
I группа (n=36)	Стандартная кольпоэлонгация	$3,7 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	0,023*
II группа (n=28)	Стандартная кольпоэлонгация с физиовоздействием	$3,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$	0,0013*

Примечание: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение; $p < 0,05$ – достоверный результат, $p < 0,001$ – высоко достоверный результат.

В последующем, в динамике определили коэффициент обезболивающего действия (КОД) в исследуемых группах на 10 и 20 процедуре лечения. На 10 процедуре коэффициент обезболивающего действия в I группе составил $0,21 \pm 0,01$ у.е., во II группе - $0,24 \pm 0,01$ у.е., что соответствует минимальному болеутолению. На 20 процедуре коэффициент обезболивающего действия был равен $0,31 \pm 0,01$ у.е. и $0,51 \pm 0,01$ у.е. соответственно, что соответствовало минимальному и среднему болеутолению (Рисунок 20).

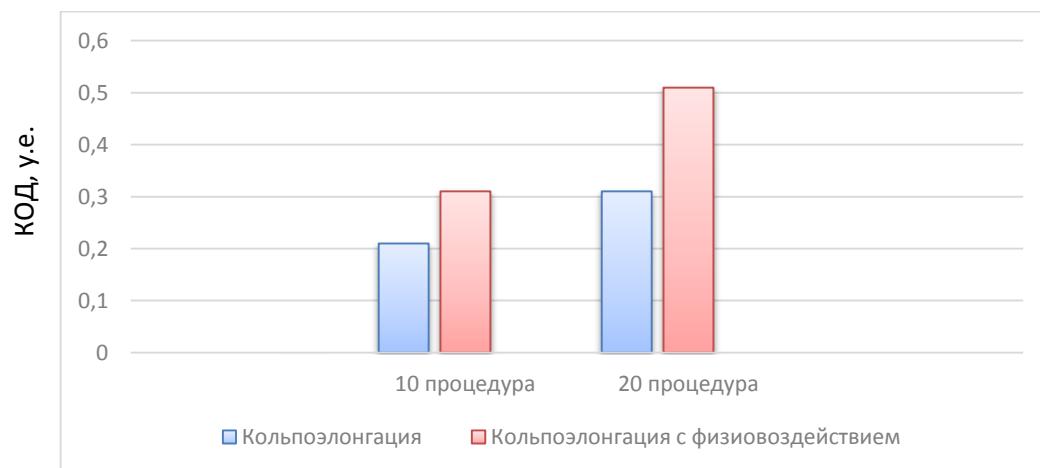


Рисунок 20. Динамика КОД в I и II группах пациенток с СМРКХ.

Примечание: КОД 0,1-0,3- минимальное, 0,4-0,7- среднее, 0,8-1,0 – выраженное болеутоление.

Таким образом, в обеих группах пациентов на 10 процедуре болеутоление было минимальное по КОД. К 20 процедуре во II группе болеутоление было среднее, в отличие от минимального в первой группе. Также отмечалась зависимость эффективности комплексного лечения с физиотерапией по динамике прироста длины неовлагалища и его конечной глубины ($6,8 \pm 0,3$ см и $8,6 \pm 0,3$ см – в I и II группе соответственно, при $p < 0,04$).

При оценке данных полученных до и после лечения с применением ВАШ+ВРШ разница между общими средними значениями составила 1,4 см (балла), что считается относительно объективной и существенной оценкой и указывает на положительный клинический эффект (Таблица 17).

Таблица 17. ВАШ +ВРШ до и после лечения у пациенток с СМРКХ

Все пациентки	нет боли 0		Легкая боль (1-3 см)		Умеренная боль (3-7 см)		Сильная боль (7-9 см)		Невыносимая боль (больше 9 см)
До/после лечения	до	после	до	после	до	после	До	после	
	4,7 %	23,4%	59,4%	60,9%	32,8%	15,6%	3,1%	-	-
Сред. Баллы	0	0	2,1±0,1	1,8±0,1	5,3±0,2	4,5±0,3	8±0	-	-

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; абсолютный %.

Также проведен анализ эффективности повторного курс кольпоэлонгаций (21;32,8%). Средний возраст пациенток составил $16,7 \pm 0,2$ лет, в среднем лечение было проведено спустя $3,8 \pm 1,4$ месяца от первой госпитализации. Длина неовагины к началу второго курса у I группы была равной $5,0 \pm 0,5$ см, у II-ой – $6,0 \pm 0,5$ см. В результате повторного курса лечения методом стандартной кольпоэлонгации с физиовоздействием длина сформированного влагалища после 18 процедур составила в средней $10,0 \pm 0,5$ см.

В результате нашего исследования предложены математические формулы, позволяющие прогнозировать конечную длину неовлагалища на основании данных ультразвуковой эластографии тканей «влагалищной ямки» и интенсивности болевых ощущений во время процедуры кольпоэлонгации (Рисунок 21).



Рисунок 21. Математическая формула расчёта конечной длины неовлагалища у пациенток с СМРКХ.

А при невозможности специалистом оценки интенсивности боли у пациентки, возможно, на основании анализа процентной представленности зелёного цвета по данным УЗ-эластографии, используя модель линейной регрессии, рассчитать конечную длину сформированной неовагины * p=0,0032.

Уравнение: $Y = 0,2308*X - 2,877$, где x – данные УЗ-эластографии до лечения, y – конечная длина неовлагалища, см.

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что проведение курсовых процедур стандартной кольпоэлонгации позволяет достичь анатомической длины неовлагалища. Физиовоздействие перед стандартной методикой кольпоэлонгации приводит к статистически значимому снижению интенсивности болевых ощущений во время процедур и девочки-подростки более комфортно переносят лечение, что повышает эффективность проводимой терапии и достижение необходимой длины неовагины в более короткие сроки, что сокращает длительность госпитализации на 16,7%.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пороки развития женских половых органов составляют 4-14% среди всех врожденных аномалий развития [2, 38, 57]. Среди девочек отклонения развития влагалища и матки выявляют у 6,5% [9]. Частота аплазии влагалища и матки (СМРКХ) по мировым данным продолжает составлять 1 случай на 4-5 тысяч новорожденных девочек и является крайней степенью врожденного дисморфогенеза среди всех случаев аномалий развития органов репродуктивной системы.

СМРКХ – это результат патологического формирования половых органов плода на рубеже 5-6 недели беременности. Чем раньше развивается порок в эмбриональном периоде, тем серьезнее проявления в последующем. Этиологические факторы данного заболевания до конца не установлены, что не позволяет разработать профилактические мероприятия по минимизации порока [57]. Современные исследователи отмечают о достаточно частой встречаемости семейных случаев заболевания, что подтверждает гипотезу о генетических причинах, видимо, он передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью и экспрессивностью. Это говорит либо о мутации в крупном гене, либо о хромосомном дисбалансе [192]. Ряд иностранных авторов выделяют несколько генов, участвующих в нормальном развитии мюллеровых, почечных и скелетных структур. Они делятся на 2 группы и предположительно важнейшими из них являются НОХА и WNT4 [100, 129, 187].

В тоже время, при анализе доступной литературы были найдены единичные публикации, описывающие дискордантность развития СМРКХ у близнецов [157]. Среди девочек нашей выборки были два случая формирования СМРКХ у обеих сестер-близнецов, похожие данные в мировой литературе встретить не удалось. Данный факт говорит о том, что требуется дальнейшее углубленное изучение этиологических факторов с применением современных молекулярно-генетических методов исследования.

При анализе клинико-анамнестических данных, группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным (по степени физического и полового развития), уровню гормонального статуса и соматической заболеваемости. В нашей работе 11,0% родителей пациенток имели контакты с вредными факторами окружающей среды и 4,7% из них имели вредные привычки. Полученные нами данные сопоставимы с международными, где профессиональные вредности в катамнезе родителей (контакт с химическими веществами, радиацией) выявлены в 18,6% случаев формирования пороков у потомства [2, 26, 76, 86, 108, 178]. Однако, наличие этих фактов вряд ли можно считать доказанной причиной формирования порока. Все девочки были рождены от молодых родителей и большинство из них были соматически здоровы. В течение беременности у матерей исследуемых превалировала угроза прерывания (28,1%), что согласуется с данными ранее проведенной работы Саруханова А.Г. (1994) [53].

Общий осмотр пациенток не выявил стигм генетических заболеваний человека.

Некоторые исследователи указывают на сочетание аномалий половой системы с пороками различных органов и систем: мочевыделительной, костной, сердечно-сосудистой и так далее [104,195]. Среди пациенток нашей выборки чаще всего встречалась патология мочевыделительной системы - у 31%, что совпадает с представленными ранее данными [13, 76, 146].

Как правило, диагноз аплазии влагалища и матки устанавливается в подростковом возрасте, так как физическое и половое развитие девочек не отличается от сверстниц, а основной жалобой является отсутствие менструаций. В нашем исследовании анализ гормональных параметров у девушек с СМРКХ показал широкий разброс значений цикло-зависимых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол), при нормативных показателях пролактина и кортизола. Вероятнее всего это связано с отсутствием возможности определения дней цикла, таким образом забор крови осуществлен без их учёта. Обращает на себя внимание показатель антимюллерового гормона, который у 37 (57,8%) девочек был снижен, т.е. у каждой второй девочки с СМРКХ, менее 5,8 нг/мл (3,8-6,9), согласно нормативным

значениям у здоровых сверстниц в ранее проведенных работах [79]. Данный факт совпадает с исследованием Ахапкиной Е.С. и соавт. (2019) и требует более детального анализа (в том числе, индивидуального и возрастного) и преемственности ведения таких пациентов, для определения сроков и методов реализации репродуктивной функции [30].

При проведении гинекологического осмотра нами было отмечено, что у большинства девушек определялся гимен и «влагалищная ямка» в противовес другим исследователям, которые утверждают, что преддверие влагалища может быть представлено сглаженной поверхностью от уретры до прямой кишки и может иметь вид девственной плевы без углубления в промежности или с отверстием, через которое определяется слепо заканчивающееся влагалище длиной от 1 до 3-х см. У пациенток, живущих половой жизнью может быть представлено емким, слепо заканчивающимся каналом [61, 67]. Саруханов А.Г. (1994) при обследовании 32 больных с СМРКХ отметил, что вход во влагалище и гимен отсутствовали у большинства пациенток, а влагалище представляло собой углубление длиной 0,5-1,5 см (n=28). У 14 (43,7%) из них отмечено низкое расположение уретры и расширение его выходного отверстия [53]. Угрюмова Л.Ю. (2008) указывала на то, что вход во влагалище четко определялся практически у всех больных, а у одной – присутствовал кольцевидный гимен, за которым визуализировалось углубление, кожа на этом месте растягивалась на 2-3 см [70]. Другие исследователи выделяют у данной когорты пациенток 4 типа строения преддверия влагалища: I – преддверие влагалища с гладкой поверхностью слизистой оболочки без отверстия, II – преддверие влагалища покрыто складчатой слизистой оболочкой, имеет вид девственной плевы без отверстия, III - преддверие влагалища имеет вид девственной плевы с отверстием, через которое при зондировании определяетсяrudiment влагалища длиной 0,5-1 см, IV - преддверие влагалища с дном, являющимся девственной плевой, через отверстие в которой при зондировании определяетсяrudiment влагалища длиной 1-2 см. Отмечено, что чаще всего встречаются I и II типы строения - 41,7% и 19,3% соответственно [2]. Таким

образом, мы видим разрозненность мнений по представленным работам о строении наружных половых органов у девочек с СМРКХ.

По данным нашего исследования у 64 девушек с СМРКХ наружные половые органы были развиты по женскому типу. В большинстве случаев наружное отверстие уретры было расположено типично, у некоторых пациенток наблюдалась дистопия уретры (8%), что встречается в 2 раза реже, в сравнение с данными литературы. Почти у всех пациенток имелся гимен (95%), что отлично от аналогичных исследований других авторов. У большинства из пациенток (85,9%) гимен был в виде кольцевидного с бахромчатым свободным краем, менее часто (4,7%) имелась кольцевидная девственная плева с ровным свободным краем и редко гимен был решетчатый (3,1%) и – перегородчатый (1,6%).

По эхографическим данным, в основном СМРКХ описывается тремя вариантами аплазии матки: в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре), двух мышечных валиков и полное отсутствиеrudиментов маток [2, 39]. По данным инструментальных исследований эндометрий визуализируют у 25% пациентов [174]. В нашем исследовании у 68,7% девочек определялся один цилиндрический валик, два мышечных валика, расположенных у стенок малого таза, были у 31,3% - из них 18,7% случаев имели признаки функционирования, подтвержденные клиническими и ультразвуковыми маркерами, и потребовали хирургического удаления в возрасте 13-14 лет, что согласуется с данными литературы [41].

СМРКХ не является угрожающей для жизни патологией, однако вызывает психологические, социальные и репродуктивные сложности. Отсутствие матки обуславливает констатацию абсолютного бесплодия у этой группы пациенток, когда способом иметь биологического ребёнка остается суррогатное материнство или трансплантация матки. В тоже время невозможность половой жизни становится источником тяжелейших переживаний [65], поэтому единственным средством лечения СМРКХ на настоящий момент времени остается формирование искусственного влагалища – кольпопоэз [2, 61]. В этой связи основной задачей медицинской науки является обеспечение возможности половой жизни пациентки,

а значит и правильной половой идентификации девушки, её последующей социализации и достаточно высокому качеству жизни. Существует ограниченное количество оперативных и консервативных методов создания неовлагалища, но ни один из них не является максимально надежным и стойким на сегодняшний день [93].

По рекомендации Американской коллегии акушеров-гинекологов первой линией терапии при данном пороке должно являться формирование неовлагалища с использованием кольпоэлонгации или дилатации представляющего механическое вытяжение собственных тканей вульвы, в связи с отсутствием хирургического риска и большого процента успеха (90-96%) [89, 92, 95, 107].

Аппаратный кольпопоэз в России впервые предложил Б.Ф. Шерстнев (1969г.) с изобретения устройства под названием кольпоэлонгатор [81]. В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» данный прибор впервые применен Демидовой Е.М. и используется с 1974г., в последующем Кобзагоров А.А (1988) рекомендовал к применению во время процедур эстрогены (фолликулин на мазевой основе) [18, 33]. Высокая эффективность методики описана и оценена в работе Саруханова А.Г. (1994) [53]. В 2003 г. Богданова Е.А. внедрила данный метод лечения на базе отделения гинекологии детей и подростков ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» [11]. Процедуры кольпоэлонгации проводились с эстроген-содержащим кремом и время процедуры составляло 30 мин. В последующем, Уварова Е.В. (2005) дополнила лекарственное сопровождение бескровной кольпоэлонгации противорубцовым гелем, который смягчает кожу, замедляет чрезмерный синтез соединительной ткани, усиливает проникновение лечебных средств в глубокие слои эпидермиса, обладает бактерицидным и фибринолитическим действием [67]. Затем Угрюмова Л.Ю. (2008) в результате исследовательской работы по отдаленным результатам эффективности различных методов кольпопоэза заключила, что кольпоэлонгация – это метод первого выбора для пациенток с СМРКХ [70]. Ketheeswaran A. и соавторы (2018) в своём ретроспективном когортном исследовании резюмируют о неотъемлемой части лекарственного сопровождения процедур нехирургической дилатации влагалища [139].

К большому сожалению общего мнения, когда следует начинать подобное лечение до сих пор не существует.

Однако, некоторые авторы указывают на снижение результативности данного метода при наличии болевых ощущений и/или ригидности тканей в зоне манипуляций [53, 70], что может быть связано с особенностями тканей (коллагеновыми и эластиновыми волокнами).

Известно, что в формировании качественных свойств кожи и слизистых оболочек принимают участие разнообразные белки внеклеточного матрикса, присутствующие в базальных мембранах. Одними из представителей подобных молекул является семейство фибулинов – белки межклеточного матрикса, которые находятся в крови, базальных мембранах и строме многих тканей в том числе и влагалища. Они ассоциированы с различными компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин, ламинин, эластин, протеогликаны, коллагены. К примеру, доказано, что фибулин-5 микрофибриллярный белок, располагающийся вдоль поверхности эластических волокон в местах их контактов с мембранами клеток играет важную роль в развитии и ремоделировании сосудов. Показано, что у мышей, с отсутствием гена фибулина-5 отмечался целый набор отклонений от нормального развития, включая проблемы с кожей, изменения аорты и других кровеносных сосудов. Таким образом, отсутствие матрикского белка фибулина-5 во влагалищной стенке приводит не только к аномальному эластогенезу, но и к увеличению протеазной активности. Поэтому, не удивительно, что изучение экспрессии фибулина-5 во влагалищной стенке у пациенток с пролапсом тазовых органов показало значимое его уменьшение [24]. Данных об особенностях концентрации в крови и локальной экспрессии белков данного семейства у девочек при аплазии влагалища и матки нет.

Интересно, что по нашим данным наибольший уровень фибулина-5 отмечен в возрасте 15-17 лет с тенденцией к его снижению к 18 годам, статистически значимо снижается у здоровых женщин репродуктивного возраста ($35,1 \pm 7,3$ лет) ($p=0,002$). Согласно полученным данным результативность стандартной кольпоэлонгации в подростковом возрасте выше, что и обосновывает начало

терапии в этот период. Кроме того, у девушек с СМРКХ и признаками нДСТ и без таковых отмечалась четкая тенденция ($p=0,064$) к снижению уровня белка в сыворотке крови у пациенток с нДСТ по сравнению с не имеющими ее, что определено и описано впервые.

Принимая во внимание вышеизложенное, целью нашей работы было повысить эффективность стандартной кольпоэлонгации и разработать персонифицированный алгоритм ведения аплазии влагалища у девушек в возрасте 15-18 лет с применением физиотерапевтического сопровождения.

В работе впервые был проведен анализ психоэмоционального состояния девочек-подростков и его влияние на результативность лечения. Проведенное исследование показало целесообразность проведения лечения СМРКХ у девочек с 15 лет и старше в связи с улучшением их психоэмоционального состояния после лечения ($p=0,05$; $p=0,06$ и $p=0,03$ САН соответственно), что подтверждалось снижением количества пациенток, имеющих низкую бальную оценку по результатам 3-х критериев САН с одновременным повышением настроения и самочувствия, при практически неизменной активности.

Анализ результатов тестирования Спилбергера-Ханина выявил, что девочки-подростки с СМРКХ до проведения кольпоэлонгации имеют высокий уровень ситуативной (42,9%) и личностной тревожности (54,8%). Установлено, что после проведенного лечения практически у всех пациенток данные параметры снижаются до умеренного уровня тревожности 94,1% (СТ) и 76,5% (ЛТ).

Учитывая отсутствие объективных критериев оценки состояния тканей в зоне лечебных манипуляций, большой интерес представляло проведение ультразвукового исследования в области «влагалищной ямки» с применением метода эластографии, с целью выявления эластичных участков ткани при помощи дозированной компрессии или вибрации.

Нами впервые было показано, что эластографическая картина тканей «влагалищной ямки» представлена красным, зелёным и синим цветами. В результате компьютерной обработкой диапазон красного от 26,8 до 37,0 ($31,7\pm0,4$), зелёного от 34,9 до 43,5 ($39,3\pm0,3$), синего от 23,5 до 34,8 ($28,9\pm0,4$)

цветовыми спектрами в различных процентных соотношениях. Отмечено преобладание зелёного цвета и в меньшей степени представлены красный и синий. Доказано, что представленность зелёного цвета 38,1 % и более по данным ультразвуковой эластографии до начала лечения является положительным прогностическим критерием эффективности кольпоэлонгации (патент № RU 2645961).

По результатам анализа взаимосвязи прироста длины неовлагалища с цветовыми параметрами эластографической картины во время кольпоэлонгации, выявлена значимая корреляция между зелёным цветом и динамикой длины формирующейся неовагины. Так, на второй день лечения длина влагалища коррелировала с зелёным цветом и коэффициент корреляции был равен 0,44, при $p=0,049$. На третьем и четвертом дне лечения и в совокупном анализе в течение 4-х дней также прослеживалась аналогичная ситуация ($r=0,46$, $r=0,48$, $r=0,46$ при $p=0,04$, $p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Процентные данные пациенток распределили согласно центильным коридорам. При сопоставлении исходных данных с таковыми к моменту окончания лечения оказалось, что наиболее значимым было колебание представленности зеленого цвета 38,1% к 4 дню, с сохранением значений к завершению терапии. Таким образом, можно полагать, что ультразвуковая эластография «влагалищной ямки» с цветовым картированием, позволяет индивидуально оценить растяжимость тканей и прогнозировать лечебный эффект кольпоэлонгации у пациентки.

В диссертационной работе предложены формулы, позволяющие прогнозировать конечную длину неовлагалища на основании данных УЗ-эластографии тканей «влагалищной ямки» и интенсивности болевых ощущений во время процедуры кольпоэлонгации: $r=0,46$ при $*p=0,04$.

Конечная длина неовлагалища (см)= $0,1 \times$ зеленый цвет исходный (%) $-0,2 \times$ интенсивность боли исходный (балл) $+5,3^*$.

При невозможности специалистом оценки интенсивности боли у пациентки, возможно, на основании анализа процентной представленности зелёного цвета по данным УЗ-эластографии, используя модель линейной регрессии, рассчитать

конечную длину сформированной неовагины * $p=0,0032$.

Уравнение: $Y = 0,2308 \cdot X - 2,877$, где x – данные УЗ-эластографии до лечения, y – конечная длина неовлагалища, см.

В целях повышения эффективности медикаментозного лечения в медицинской практике широко используются методы локального физиотерапевтического воздействия, позволяющие достичь противовоспалительный и обезболивающий эффект. Наиболее применяемыми являются тепловой фактор, магнитное поле, вибромассаж. В работе впервые предложено и применено контактное преформированное лечебное физиовоздействие (тепло-магнито-вибротерапия – устройство МАВИТ) в курсах стандартной кольпоэлонгации у девочек-подростков (патент №2557416). Механизм действия основан на «спровоцированной» вазодилатации мелких сосудов, а значит активизация локального кровотока под действием тепла и массажа в магнитном поле, и как следствие, улучшаются эластотонические свойства ткани в зоне воздействия. Ранее проведенные исследования позволили установить, тепло, генерируемое при процедуре, повышает температуру в месте воздействия на 1,0-1,5° и сохраняется менее одного часа [20]. В нашей работе время возвращения температуры до исходной составила 40 минут. Такой эффект в классической физиотерапии оценивается как нетепловой, а, следовательно, лечебный физический фактор не обладает пролиферирующим действием, что позволяет его использовать при сопутствующих доброкачественных новообразованиях.

Интересно, что в первый и второй день прирост длины неовлагалища у девочек независимо от метода лечения не отличался, однако на четвертый день лечения выявлена значимая разница в приросте длины неовлагалища у девочек в группе с стандартной кольпоэлонгацией и физиовоздействием ($p=0,03$). В последующие дни лечения сохранилась значимая разница в приросте длины неовагины в сравнении с пациентками, получающими стандартную кольпоэлонгацию (на пятый и шестой день длина неовлагалища увеличилась в среднем на 1,4 см и 2,0 см соответственно). И на седьмой и десятый день также сохранилась значимая разница в приросте длины неовлагалища. Нами впервые

определено, что достижение эффекта «плато» в лечении у пациенток с кольпоэлонгацией в среднем на 6 день, а в группе с физиовоздействием – на 7 день. Также выявлено, что минимальный прирост длины неовлагалища в течение нескольких дней выявлен к 20 процедуре в обеих группах. Считаем, что оптимальный курс терапии 18 процедур. Статистически значимо отмечалась высокая эффективность комплексного лечения при использовании физиотерапией с достижением конечной глубины неовлагалища $6,8 \pm 0,3$ см и $8,6 \pm 0,3$ см – в I и II группе соответственно ($p < 0,04$).

Данные о психоэмоциональном состоянии пациенток с СМРКХ, крайне ограничены и разрознены в доступной литературе. Так, Саруханов А.Г. (1994) подчеркивает, что низкий порог болевой чувствительности и повышенная нервная возбудимость препятствуют лечению [53].

На основании применения стандартизованных шкал определена интенсивность болевых ощущений у пациенток во время процедур кольпоэлонгации и их динамика в курсе комплексной терапии. По данным комбинированной шкалы (ВАШ+ВРШ) [47] исходный уровень болевых ощущений в группах составил: в 1 группе $3,7 \pm 0,2$ балла, во 2-ой – $3,8 \pm 0,1$ балла. К окончанию курса терапии отмечено значимое снижение интенсивности болевых ощущений в обеих группах ($p=0,023$ и $p=0,0013$ соответственно). Притом, в обеих группах пациентов на 10 процедуре болеутоление было минимальное по коэффициенту обезболивающего действия. К 20 процедуре во II группе болеутоление было среднее, в отличие от минимального в первой группе [51].

Для дальнейшего анализа полученных данных до и после лечения с применением ВАШ+ВРШ оказалось, что по сравнению с исходными параметрами равными $3,8 \pm 0,1$ балла после лечения средние значения стали $1,8 \pm 0,2$ балла. Разница между общими средними значениями до и после лечения составила 1,4 см (балла), что считается относительно объективной и существенной оценкой, что указывает на положительный клинический эффект.

Кроме того, до сих пор остается дискутабельным вопрос клеточного состава и микробного окружения «влагалищной ямки» и их изменения после проведения механического вытяжения тканей.

В литературе имеются данные о том, что вновь созданное влагалище выстилает многослойный ороговевающий эпителий [53]. Однако, в исследовании микроскопии содержимого влагалища у пациенток с СМРКХ обнаружено большое количество эпителия во всех случаях. Флора оказалась смешанной и соответствовала чистоте влагалища 1-2 степени [70].

В исследовании Hayashida S.A. et al. (2015) сравниваются структурные и биологические особенности 2-х методик: Frank (метод формирования влагалища с помощью серии протезов различной величины по длине и диаметру) [125]

и McIndoe (формирование влагалища из ткани, взятой на бедре или ягодицах) [158]. Уровень pH во влагалище по методу Frank был ниже и палочка Додерлейна присутствовали в 90%, а на коже высевались анаэробные бактерии. Гормональная цитология в 100% показала деятельность (влияние) эстрогенов, чего не было у McIndoe [190].

В нашем исследовании результаты образцов мазков-сосковов «влагалищной ямки» с использованием жидкостной цитологии показали принадлежность исследуемого эпителия к многослойному плоскому неороговевающему, что важно при воздействии физического фактора и лечении нарушений микроценоза неовлагалища.

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что проведение курсовых процедур стандартной кольпоэлонгации позволяет достичь необходимой анатомической длины (глубины) влагалища. Однако, применение преформированного трехкомпонентного физiovоздействия, перед стандартной кольпоэлонгацией, приводит к достоверно более быстрому достижению длины неовлагалища и снижению интенсивности болевых ощущений во время терапии, что сокращает длительность госпитализации.

На основании полученных данных, был разработан алгоритм персонализированного ведения пациенток в возрасте 15-17 лет с аплазией влагалища и матки.

Выводы

1. Девочки с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера характеризуются аплазией матки и наличием в малом тазу в 68,7% случаев одиночного мышечного тяжа (маточногоrudимента), в 31,3% - двух маточныхrudиментов, у каждой пятой – с признаками их функционирования, проявляющихся циклическим болевым синдромом в среднем возрасте $13,2 \pm 0,7$ лет. В 31% случаев аплазия влагалища и матки сочетается с врожденными пороками развития почек.
2. Особенностями наружных половых органов у девочек-подростков с аплазией влагалища является присутствие гимена и «влагалищной ямки», выстланной многослойным плоским неороговевающим эпителием, с наличием палочковой флоры.
3. Для девушек с аплазией влагалища и матки характерен высокий уровень ситуационной (42,9%) и личностной тревожности (54,8%). Проведенный курс кольпоэлонгации способствует улучшению психоэмоционального состояния со снижением уровня ситуационной тревожности на 94,1%, а личностной – на 76,5%.
4. Ультразвуковая эластография рекомендована для оценки эластичности тканей «влагалищной ямки», представленность зелёного цвета более 38,1% в эластографической картине является положительным прогностическим параметром ожидаемого благоприятного исхода лечения и соответствует приросту длины неовлагалища не менее чем на 2,0 см за 4 дня кольпоэлонгации.
5. Определены повозрастные показатели уровня фибулина-5 в сыворотке крови. Уровень фибулина-5 снижается с возрастом, что делает необходимым начало формирования неовлагалища в подростковом возрасте.
6. Применение тепло-магнито-вибротерапии на зону «влагалищной ямки» перед кольпоэлонгацией оказывает анальгетический эффект средней выраженности в сравнении с минимальным при стандартной кольпоэлонгации.
7. Применение преформированного трехкомпонентного физиовоздействия, способствует формированию неовлагалища в более короткие сроки по сравнению с кольпоэлонгацией и сокращает длительность госпитализации на 16,7%.

Практические рекомендации

1. Перед началом терапии всем девочкам-подросткам с аплазией влагалища и матки следует проводить оценку личностной тревожности, при уровне личностной тревожности более 45 баллов необходима консультация медицинского психолога.
2. Девушкам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера рекомендовано начинать терапию в стационаре в подростковом возрасте по стандартной методике кольпоэлонгации, курсом не менее 18 процедур, с динамическим контролем лечебного процесса и обеспечением психологической поддержки пациентки.
3. К стандартной кольпоэлонгации рекомендовано добавить тепло-магнито-вибротерапию, учитывая его безопасность, уменьшение болевых ощущений и более быстрое достижение анатомической длины неовлагалища.
4. Для оценки плотности тканей «влагалищной ямки» и прогнозирования лечебного эффекта стандартной кольпоэлонгации у девочек с аплазией влагалища и матки рекомендовано проводить ультразвуковую эластографию, при выявлении представленности зеленого цвета менее 38,1% и наличием умеренной боли (3,8 балла и более) во время проведения стандартной кольпоэлонгации целесообразно добавить воздействие преформированным трехкомпонентным физическим фактором (тепло-магнито-вибротерапия).
5. Пациенткам с аплазией влагалища и матки, ведущим половую жизнь, необходима барьерная контрацепция.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СМРКХ- синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера

КЭ- кольпоэлонгация

СЭГ-соноэластография

УЗ-ЭГ – ультразвуковая эластография

FBLN-5 - фибулин-5 (Ф-5)

LOX – лизилоксидаза

LOXL1 – лизилоксидазаподобный белок-1

ELN- эластин

нДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани

КОД - коэффициент обезболивающего действия

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ВРШ - вербально-ранговая шкала

САН – самочувствие, активность, настроение

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

E2 - эстрадиол

АМГ - антимюллеров гормон

СТ - ситуационная тревожность

ЛТ - личностная тревожность

Устройство МАВИТ- тепло-магнито-вибротерапия

Список литературы

1. Адамян, Л. В. Оперативная гинекология детей и подростков / Л. В. Адамян, Е. А. Богданова. – М, Эликс Кос, 2004. – 206 с.
2. Адамян, Л. В. Пороки развития матки и влагалища/ Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, А. З. Хашукоева. - М.: Медицина, 1998. - 327 с.
3. Алимбаева, Г. Н. Сильные и слабые стороны классификаций пороков развития мюллеровых производных / Г. Н. Алимбаева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2014. - № 5. - С. 22 - 29.
4. Алимбаева, Г. Н. Тактика развития девочек и девушек с пороками развития матки и влагалища: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Алматы, 1992. - 18 с.
5. Аномалии женских половых органов: вопросы идентификации и классификации (обзор литературы)/ Л. В. Адамян, Л. Ф. Курило, А. Б. Окулов [и др.] // Проблемы репродукции. -2010. - №2. - С. 7-15.
6. Аномалии женской репродуктивной системы: новый взгляд на этиологию, эмбриологию и классификацию / Л. В. Адамян, Л. Ф. Курило, Т. М. Глыбина [и др.] // Проблемы репродукции: Сб. тезисов III Международного конгресса по репродуктивной медицине / Под. ред. Г.Т. Сухих, Л. В. Адамян. - М., 2009. – С. 161.
7. Аполихина, И.А. Реабилитация в гинекологии с помощью аппаратной физиотерапии/ И. А. Аполихина, Н. В. Болотова, Ю. М. Райгородский // Практическая медицина. – М., 2019. - 208 с.
8. Ахмеджанов М.А. Комплексный способ лечения острых воспалительных процессов внутренних половых органов женщин с применением вибромассажа: Автореф. дис. канд. мед.наук. – Томск, 1984. - 26 с.
9. Богданова, Е. А. Гинекология детей и подростков. – М., МИА, 2000. - 332 с.
10. Богданова, Е А. Клиническое значение применения лапароскопического доступа при проведении коррекции пороков развития влагалища и матки у девочек / Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве // Е. А. Богданова, В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – М.: Пантори, 2002. – С. 422 – 432.

11. Богданова, Е. А. Модификация консервативного кольпопоэза (КЭ с овестином) / Е. А. Богданова, И. А. Киселева, М. А. Стрижакова [и др.] // Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - 2003. – 295 с.
12. Боголюбов, В.М. Техника и методика физиотерапевтических процедур (справочник) / В. М. Боголюбов // М.: БИНОМ. - 2017. - 464 с.
13. Вербенко, А. А. Аплазия влагалища / А. А. Вербенко, М. П. Шахматова – М.: Медицина, 1982. - 80 с.
14. Вибротерапия: Учебно-методическое пособие / Под ред. А.Н. Мумина, А.В. Волотовской. — Минск, 2007. - 29 с.
15. Возможности методов оценки состояния стенки матки после операции кесарева сечения / А. М. Приходько, О. Р. Баев, С. С. Луньков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2013. - №10. - С. 12 – 15.
16. Возможности восстановительной хирургии в лечении пациентки с синдромом Рокитанского – Кюстера – Майера - Хаузера / В. Н. Силаев, В. Г. Янков, К. С. Первцева [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. - 2011. - Т.9., Вып.3, №11. – С. 5 - 9.
17. Дегтярева, Ю. А. Пролапс тазовых органов у женщин: факторы риска, прогнозирование клинического течения заболевания: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - СПб. - 2010. - 24 с.
18. Демидова, Е.М. Клиника и диагностика пороков развития внутренних половых органов в период полового созревания: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - М., 1974. – 12 с.
19. Ефименко, А. Ф. Лапароскопически ассистированная вагинопластика при аплазиях влагалища / А. Ф. Ефименко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. - № 5 (8). – С. 56 - 59.
20. Жиборев, А.Б. Эффективность комплексного подхода к лечению хронического простатита, в том числе у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы/ А.Б. Жиборев, А. Г. Мортов // Урология. – 2018. - № 4. – С. 81-87.

21. Зубарев, А. В. Эластография – инновационный метод поиска рака различных локализаций / А. В. Зубарев // Поликлиника. -2009. - № 4. - С. 32 - 37.
22. Зыкин, Б. И. Ультразвуковая эластография (обзор) / Б. И. Зыкин, Н. А. Постнова, М. Е. Медведев // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. - 2013. - №1-2. - С.14 -19.
23. Кабин, Ю. В. Ультразвуковая и функциональная диагностика / Ю. В. Кабин, А. И. Громов, В. В. Капустин. - 2012. - №5. – 30 с.
24. Камоева, С. В. Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 2015. – 40 с.
25. Капустин, А. Н. Роль матриксного белка фибулина-5 в регуляции функциональных свойств урокиназы: Автореф. дис ...канд. биол. наук. - М., 2005. - 20 с.
26. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттен / Б. Карлсон. - М. - Мир,1983. – 360 с.
27. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М, 2012. -46 с.
28. Кирпатовский, И.Д. Историко-медицинские аспекты проблемы кольпопоэза (обзор литературы) / И. Д.. Кирпатовский, Е. В. Уварова, Л. Ю. Угрюмова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. - №5. – С. 29-39.
29. Киселева, И. А. Формирование пола человека / И. А. Киселева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. - № 4. – С. 48 – 58.
30. Клинико-анамnestические и эндокринологические особенности девочек с синдромом Майера - Рокитанского – Кюстера - Хаузера / Е. С. Ахапкина, З. К. Батырова, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2019. - Т. 15, № 4. - С. 33-40.
31. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей. 4-е изд., перераб. и доп. - М: Медпрактика-М, 2005. - 340 с.

32. Кулаков, В. И. Оперативная гинекология (руководство для врачей) / В. И. Кулаков, Н. Д. Селезнева, В. И. Краснопольский. – Н. Новгород: изд-во НГМА, 1999. – С.279-301.
33. Кобзагоров, А.А. Оценка некоторых методов кольпопоэза / А. А. Кобзагоров // Акушерство и гинекология. – 1988. - С. 58-59.
34. Креймер, А.Я. Вибрационный массаж при заболеваниях нервной системы: Монография / А. Я. Креймер. – 1972. – 137 с.
35. |Лечение женщин с синдромом тазовой боли с помощью аппаратов «АМО-АТОС-Э» и «АВИМ-1» / И. А. Салов, Л. В. Ткаченко, Ю. М. Райгородский [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 69–73.
36. Лоран, О.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы в книге Доброта качественная гиперплазия предстательной железы / О. Б. Лоран / Под ред. Лопаткина Н.А. - М.: Наука, 1999. – С. 56-70.
37. Макиян, З. Н. Аномалии женских половых органов: систематизация и тактика оперативного лечения: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 2010. – 50 с.
38. Макиян, З. Н. Варианты оперативного лечения при аномалиях женских половых органов / З. Н. Макиян // АГ- инфо. - 2011. – N 1. – С. 32 - 43.
39. Мартыш, Н. С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалий развития матки и влагалища у девочек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1996. – 38 с.
40. Мартыш, Н. С. Применение эхографии в диагностике аномалий развития внутренних половых органов у девочек / Н. С. Мартыш // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 7-1. - С. 89 - 93.
41. Маточныеrudименты: клинико-морфологические варианты и оптимизация хирургического лечения / З. Н. Макиян, Л. В. Адамян, А. В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. - №12. - С.126-132.
42. Неймарк, А.И. Эффективность вибромагнитного воздействия в лечении нарушений гемодинамики мышц, поднимающих тазовое дно у больных

- бактериальным простатитом/ А. И. Неймарк, М. П. Захарова // Урология. — 2013. — № 3. — С. 47–51.
43. Новый способ операции брюшинного кольпопоэза, выполняемого для хирургической коррекции порока развития внутренних половых органов – аплазии влагалища и матки / М. В. Бобкова, Л. В. Адамян, А. С. Аракелян, Н. Д. Хорошун, З. Н. Макиян // Патент №2585739, подача 25.05.2015, зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 10.05.2016г.
44. Озолиня, Л.А. Роль современных методов физиотерапии в профилактике и лечении гинекологических заболеваний (обзор литературы)/ Л. А. Озолиня, Т. Н. Савченко, М. А. Анисимова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2019. - Т. 6, № 3. - С. 121-127.
45. Осипов, Л. В. Технологии эластографии вультразвуковой диагностики (обзор) / Л. В. Осипов // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. - 2013. - № 3-4. - С. 5 - 21.
46. Патент № 2644304. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря / И. А. Аполихина, Н. В. Болотова, Ю. М. Райгородский. Зарегистрировано в Госреестре изобретений РФ 08.02.2018, заявлено 09.01.2017.
47. Психологические методы количественной оцени боли / В. В. Кузьменко, В. А Фокин, Э. Р. Маттис [и др.] // Советская медицина. - 1986. -№10. -С. 44 - 48.
48. Радионченко, А.А. Вибротерапия в акушерстве и гинекологии / А. А. Радионченко, А. Я. Креймер // Томск: Томский университет. – 1986. – 249 с.
49. Райгородский, Ю.М. Транскраниальная электро - стимуляция в лечении детей с энурезом / Ю. М. Райнородский, С. М. Шарков, С. И. Урняева // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2014. — № 4. — С. 32–36.
50. Ранняя диагностика развивающегося генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков / С. В. Камоева, Х. А. Абаева, Т. А. Демура [и др.] // «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Тезисы XXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии». – М., - С. 119- 120.

51. Рутгайзер, Я.М. Возможности оценки болевого синдрома в гастроэнтерологической практике / Я.М. Рутгайзер, Н.А. Ларина // Клиническая медицина. - 1996. - № 4. - С.45 - 48.
52. Самойличенко, А. Н. Судебно-медицинская гименология / А. Н. Самойличенко. - 2-е изд., доп. - Новосибирск-Сургут. – 2006. – С. 7 – 55.
53. Саруханов, А. Г. Отдаленные результаты кольпопоэза у подростков: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1994. – 22 с.
54. Светлов, П. Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез / П. Г. Светлов // Вопросы цитологии и общей физиологии. - М: Изд-во АН СССР, 1960. – С. 263 - 285.
55. Систематизация нозологических форм аномалий женских половых органов / Л. В. Адамян, Л. Ф. Курило, А. Б. Окулов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. - №3. - С. 11–18.
56. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин / С. В. Камоева, Т. Н. Савченко, А. В. Иванова [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2013. - Том 7, №1. – С. 17 – 21.
57. Стандартизированная методика компрессионной соноэластографии (Strain - эластографии) внутренних органов / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова, А. В. Ковалев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. - N 8. - С 27 - 31.
58. Столяренко, Л. Д. Основы психологии. Практикум / Л. Д. Столяренко // Ростов н/Д: «Феникс», 1999. – 576 с.
59. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции / П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко, Н. П. Веропотвелян [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины- 2016. - № 3 (100). - С. 66 – 74.
60. Стрижакова, А. Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, Л. Д. Белоцерковцева. - М., 2004. – 624 с.
61. Стрижакова, М. А. Пороки развития влагалища и матки у девочек (клиническая лекция) / М. А. Стрижакова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. - № 3. – С. 39 - 44.

62. Сучкова, Ж..В. Аппараты нового поколения для локальной магнитотерапии и локального теплолечения. Методическое пособие для врачей/ Ж. В. Сучкова – М.,2004. – изд. второе. – 40 с.
63. Технология создания искусственного влагалища при лапароскопически ассистированной операции / В. Ф. Беженарь, А. В. Кузьмин, А. А. Цыпурдееева [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. - № 1. - С. 12 - 21.
64. Ткаченко, Л.В. Сочетание местного вибрационного воздействия и трансцеребральных методик физиотерапии в лечении женщин с синдромом тазовой боли/ Л. В. Ткаченко, Ю. М. Райгородский, О. В. Курушина // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. - 2013. - № 4. - С. 16 -19.
65. Уварова, Е. В. Актуальные вопросы синдрома Рокитанского - Кюстера (обзор литературы) / Е. В. Уварова, Г. М. Давтян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. - № 1. – С. 48 - 63.
66. Уварова, Е.В. Устройство для механического формирования искусственного влагалища из тканей вульварного кольца при его аплазии или атрезии / Е. В. Уварова, А. Ф. Неруш // Полезная модель №153971. Россия 2015 г.
67. Уварова Е. В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. – М.: Литтерра, 2009. – 377 с.
68. Уварова Е. В. Применение геля «Контрактубекс» в практике детского гинеколога / Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. - № 4. – С. 44 - 47.
69. Уварова, Е. В. Устройство для механического формирования искусственного влагалища из тканей вульварного кольца при его аплазии или атрезии / Е. В. Уварова, А. Ф. Неруш // Полезная модель №153971.
70. Угрюмова, Л. Ю. Клиническая оценка эффективности различных методов кольпопоэза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. - 18 с.
71. Ультразвуковая диагностика опухолей кожи в планировании объема хирургического вмешательства / С. А. Васильченко, Н. В. Тонэ, Л. В. Костенко [и др.] // Sono Ace Ultrasound. - 2012. - № 24. - С. 75-81.

72. Ультразвуковая эластография в диагностике рака щитовидной железы / А. Н. Сенча, М. С. Могутов, Д. В. Беляев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 3. - С. 8 - 17.
73. Ультразвуковая эластография при неалкогольной жировой болезни печени / Н. В. Топильская, С. В., Морозов. В. А. Исаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 6. - С.26 - 31.
74. Ушаков, А.А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков // М.: Медицинское информационное агентство. – 2009. – 608 с.
75. Федорова, Н. Н. Развитие матки во внутриутробном периоде / Н. Н. Федорова // Акушерство и гинекология. - 1966. – № 3. – С. 66 - 69.
76. Федорова, Н.Н. Эмбриогенез матка и значение её аномалий в акушерстве и гинекологии: Автореф.дис. ... канд. мед. наук. - Астрахань, 1967. – 24 с.
77. Физические основы эластографии. Часть 1. Компрессионная эластография. (лекция) / О. В. Руденко, Д. В. Сафонов, П. И. Рыхтик // Радиология - Практика. - 2014. - № 3 (45). - С. 41 – 50.
78. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоэза у пациенток с синдромом МРКХ / Е. В. Уварова, Г. М. Давтян, Н. А. Буралкина [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. - № 6. – С. 40 – 49.
79. Хащенко, Е.П. Клинико-диагностические особенности синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом противовоспалительных факторов и оксидативного стресса: Автореф.дис. канд. мед. наук. - Москва, 2017. – 26 с.
80. Шаряфетдинова, Ф. А. Комбинированный подход в лечении протяженной и полной аплазии влагалища: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 25 с.
81. Шерстнев, Б. Ф. Устройство для лечения аплазии или атрезии влагалища. Авторское свидетельство №: 167957 от 16.11.1965.
82. Эластография сдвиговой волны: возможности дифференциальной диагностики очаговых и диффузных изменений различных органов и тканей /

- Н. А. Постнов, А. Ю. Васильев, Б. И. Зыкин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. - № 2. - С. 29 – 34.
83. Эластография – новый метод поиска различных локализаций / А. В. Зубарев, В. Е. Гажонова, Е. А. Хохлова [и др.] // Радиология - практика. - 2008. - № 6. – С. 6 - 18.
84. Эффективность вибромагнитного воздействия на промежность с помощью аппарата «АВИМ-1» в лечении хронического простатита/синдрома тазовой боли / А. И. Неймарк, Р. Т. Алиев. И. И. Клепикова [и др.] // Урология. - 2009. - № 4. - С. 40–43.
85. Яроцкая, Е.Л. Современные подходы к лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. - 48 с.
86. Ярыгин, В. Н. Биология / В. Н. Ярыгин. - М., 1985. – С. 347 - 354.
87. A randomized trial of the effects of coached vs uncoached maternal pushing during the second stage of labor on postpartum pelvic floor structure and function / J. I. Schaffer, S. L. Bloom, B. M. Casey [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. - 2005. – Vol. 192, N 5. – P. 1692 - 1696.
88. A WNT4 mutation associated with Müllerian-uct regression and virilization in a 46XX woman / A. Biason - Lauber, D. Konrad, F. Navratil [et al.] // N Engl J Medicine. – 2004. –Vol. 351, N 8. – P. 792 - 798.
89. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 355: Vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care // Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 108, N 6. – P. 1605 - 1609.
90. Acién, P. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification / P. Acién, M. Acién, M. Sánchez - Ferrer // Human Reproduction. – 2004. – Vol. 19, N 10. – P. 2377 - 2384.
91. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies / T. Ghi, P. Casadio, M. Kuleva [et al.] // Fertility and Sterility -. 2009. – Vol. 92, N 2. – P. 808 - 813.

92. ACOG Committee Opinion Summary No. 728: mullerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. // *Obstetrics and Gynecology* 2018. - № 131(1). – P. 196–197.
93. Amies Oelschlager, A.M. Evaluation and management of vaginoplasty complications/ A. M. Amies Oelschlager, A. Kirby, L. Breech // *Current Opinion Obstetrics Gynecology*. – 2017. - Vol.29, N 5. – P. 316 - 321.
94. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia / N. Callens, G. De Cuypere P., De Sutter [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol.20, N 5. – P. 775 – 801.
95. Anonymous. ACOG Committee Opinion. Number 274, July 2002. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis // *Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol.100. – P. 213 – 216.
96. Arnold, B W. Mullerian duct anomalies complicated by obstruction: evaluation with pelvic magnetic resonance imaging / B. W. Arnold, M. Gilfeather, P. J. Woodward // *J. Womens imaging*. – 2001. - Vol. 3. – P. 146 - 152.
97. Autologous in vitro cultured vaginal tissue for vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky – Küster - Hauser syndrome: anatomic and functional results / P. Benedetti Panici, D. Maffucci, S. Ceccarelli [et al.] // *J Minim Invasive Gynecology*. – 2015. - Vol. 22, N 2. – P. 205 – 211
98. Bach, F. An observational study of women with mullerian agenesis and their need for vaginal dilator therapy / F. Bach, J. M. Glanville, A. H. Balen // *Fertility and Sterility*. - 2011. – Vol. 96. - P. 483 – 486.
99. Bates, G. W. A technique for uterine conservation in adolescents with vaginal agenesis and a functional uterus / G. W. Bates, W. L. Wiser // *Obstetrics and Gynecology*. – 1985. – Vol. 66. – P. 290 - 294.
100. Bombard, D. S Mayer- Rokitansky - Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review / D. S. Bombard, S. A. Mousa // *Gynecology Endocrinology*. – 2014. –Vol. 30, N 9. – P. 618 - 623.

101. Borruto, F. Mayer – Rokitansky - Küster Syndrome: Vecchietti's personal series / F. Borruto // Clinical Exp Obstetrics and Gynecology. – 1992. – Vol.19, N 4. – P. 273 – 274.
102. Boyle, M. E. Adult genital surgery for intersex: a solution to what problem? / M. E. Boyle, S. Smith, L. M. Liao // J Health Psychology. – 2005. – N 10. – P. 573 - 584.
103. Callens, N. Long-Term Psychosexual and Anatomical Outcome after Vaginal Dilation or Vaginoplasty: A Comparative Study / N. Callens, G. De Cuyper, K., P. Wolffentbuttel // J Sex Medicine - 2012. - № 9. - P. 1842 – 1851.
104. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging / P. Oppelt, S. P. Renner, A. Kellermann [et al.] // Human Reproduction. – 2006.- Vol.21, N 3. – P. 792 – 797.
105. Characterization of human vaginal mucosa cells for autologous in vitro cultured vaginal tissue transplantation in patients with MRKH syndrome / C. Nodale, E. Vescarelli, S. D'Amici [et al.] // Biomed Res Int.- 2014. -2014:201518.
106. Choussein, S. Economopoulos KP Mullerian dysgenesis: a critical review of the literature / S. Choussein, D. Nasioudis, D. Schizas // Arch Gynecology Obstetrics. – 2017. - № 295 (6). - P. 1369 - 1381.
107. Committee opinion: no. 562: müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment // Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 121, N 5. –P. 1134 - 1137.
108. Comparative developmental biology of the mammalian uterus / J. W. Spencer, K. Hayashi, J. Hu [et al.] // Current Top Dev Biology. – 2005. – Vol. 68. – P. 8-122.
109. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome / L. Fedele, G. Frontino, E. Restelli [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. - 2010.- Vol.202, №1: e1–6.
110. Deans, R. Management of vaginal hypoplasia in disorders of sexual development: Surgical and non-surgical options / R. Deans, M. Berra, S. M. Creighton // Sex Dev. – 2010. – N 4. – P. 292 – 299.
111. Dilation as treatment for vaginal agenesis and hypoplasia: a pilot exploration of benefits and barriers as perceived by patients / L. Liao, J. Doyle, N. S. Crouch [et al.] // J Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 26, N 2. – P. 144 - 148.

112. Early prolapsed of a neovagina created with self-dilation and treated with sacrospinous ligament suspension in a patient with Mayer– Rokitansky – Kuster– Hauser syndrome: a case report / M. Calcagno, M. Pastore, F. Bellati [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. - Vol. 93, N 267: e1–4.
113. Edmonds, D. K. Congenital malformations of the genital tract and their management / D. K. Edmonds // Best Practice Res Clinical Obstetrics Gynecology. – 2003. – Vol.17, N 1. – P. 19 - 40.
114. Efficacy risks of the minimal-invasive plastic and reconstructive neovagina Vecchietti technique in Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser syndrome // C. Cezar, R. Devassy, A. Larbig [et al.] // GMS Interdiscip Plastic Reconstruct Surg DGPW. – 2014. – Vol. 10, N 3.- Doc 13.
115. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein / X. Liu, Y Zhao, J. Gao // Nat. Genetic. – 2004. – Vol. 36, N 2.- P. 178 - 182.
116. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti [et. al.] // Ultrasound Imaging. – 1991. – Vol.13, N 2. – P. 111 - 134.
117. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis / L. Zacchigna, C. Vecchione, A. Notte [et. al.] // Cell. – 2006. – Vol. 124, N 5. – P. 929 - 942.
118. Emotional and sexual wellness and quality of life in women with Rokitansky syndrome / L. M. Liao, G. S. Conway, I. Ismail-Pratt [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. - 2011. - Vol. 205, N 2. – P.117. e1-6.
119. Evans, T. N. Vaginal malformations. / T. N. Evans, M. L. Poland, R. L. Boving // Am J Obstetrics and Gynecology. – 1981. – Vol. 141, N 8. – P. 910– 920.
120. Female genital appearance: "normality" unfolds / J. Lloyd, N. S. Crouch, C. L. Minto [et al.] // BJOG. – 2005. –Vol. 112, N 5. – P. 643 - 646.
121. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo / H. Yanagisawa, E. S. Davis, B. S. Starcher [et al.] // Nature. – 2002. - N 415. – P. 168 – 171.
122. Fibulin-5 expression is decreased in women with anterior vaginal wall prolapse /

- P. Takacs, M. Nassiri, A. Viciana [et. al.] // International Urogynecology J Pelvic Floor Dysfunct. – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 207 – 211.
123. Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage in vivo / M. Hirai, T. Ohbayashi, M. Horiguchi [et. al.] // J Cell Biology. – 2007. – Vol.176, N 7. – P. 1061 - 1071.
124. Fisher, K. Scoliosis associated with typical Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome / K. Fisher, R. H. Esham, I. Thomeycroft // South Medicine J. - 2000. – Vol. 93, N 2. – P. 243 - 246.
125. Frank, R. The formation of an artificial vagina without operation / R. Frank // Am J Obstetrics and Gynecology. – 1938. – Vol. 35. – P. 1053 – 1055.
126. Functional and anatomic results after creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer – Rokitansky - Kuster-Hauser syndrome – long-term follow-up / K. Walch E. Kowarik, K. Leithner [et al.] // Fertility and Sterility. - 2011. – Vol. 96. – P. 492 - 497.
127. Garra, B. S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound / B. S. Garra // Ultrasound Q. – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 255 - 268.
128. Garra, B. S. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you / B. S. Garra // Ultrasound Q.- 2011. – Vol. 27, N 3. – P. 177 - 186.
129. Gene expression profile of patients with Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser syndrome: new insights into the potential role of developmental pathways / C. Nodale, S. Ceccarelli, M. Giuliano [et al.] // PloS One. – 2014. – Vol. 9, N 3. – e 91010.
130. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome / L. Fedele, G. Frontino, E. Restelli [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. – 2010- Vol.202:33 e1–6.
131. Hall, T. J. Beyond the basics: Elasticity imaging with US / T. J. Hall // Radiographics. - 2003. - V. 23. - P. 1657 – 1671.
132. Hauser, G. A. Mayer – Rokitansky - Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina / G. A. Hauser, W. E. Schreiner // Schweiz Med Wochenschr. – 1961. – Vol. 25, N 91. – P. 381 - 384.

133. Heller - Boersma, J. G. Psychological distress in women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome, MRKH) / J. G. Heller- Boersma, U. H. Schmidt, D. K. Edmonds // Psychosomatics. – 2009. – Vol.50, N 3. – P. 277 – 281.
134. Holt, R. Living with an incomplete vagina and womb: an interpretative phenomenological analysis of the experience of vaginal agenesis. / R. Holt, P. Slade // Psychology Health Medicine. – 2003. – Vol. 1, N 8(1). – P. 19 - 33.
135. HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina / A. B. Ekici, P. L. Strissel, P. G. Oppelt [et al.] // Gene. – 2013. – Vol. 518, N 2. – P. 267 – 272.
136. Huskisson, E. Measurement of a painfulsyndrom / E. Huskisson // Lancet. – 1974.- N2. – P. 1127-1131.
137. Impact of human papillomavirus on the neovaginal and vulval tissues of women who underwent surgical treatment for Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser syndrome /A. Frega P, Scirpa, F. Sopracordevole [et al.] // Fertility and Sterility. – 2011. - Vol.96, № 4. – P. 969 - 973.
138. Ingram, J. M. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report / J. M. Ingram // Am J Obstetrics and Gynecology. – 1981. - Vol. 140, N 8. – P. 867 – 873.
139. Intensive vaginal dilation using adjuvant treatments in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: retrospective cohort study / A. Ketheeswaran, J. Morrisey, J. Abbott [et al.] // Aust N Z J Obstetrics Gynecology. – 2018. – Vol.58, N1. –P.108-113.
140. Küster, H. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida / H. Kuster // Z Geb Gynecology. - 1910. – Vol. 67. – P. 692.
141. Lack of fibulin-3 causes early aging and herniation, but not macular degeneration in mice / P. J. McLaughlin, B. Bakall, J. Choi [et. al.] // Human Molecylar Genetic. – 2007. – N 16. – P. 3059 – 3070.
142. Laparoscopically assisted sigmoid colon vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky - Kuster-Hauser syndrome: feasibility and short-term results / B. Cai, J. R. Zhang, X. W. X. [et al.] // BJOG. – 2007. – Vol. 114, N12. – P. 1486 – 1492.

143. Laparoscopic reconstruction of an iatrogenic perforation of the neovagina and urinary bladder by a neovaginal dilator in a patient with Mayer-Rokitansky – Küster - Hauser syndrome / W.Y. Khoder, C. G. Stief, M. Burgmann [et al.] // International Urogynecology J. – 2015. – Vol. 26, N 7. – P. 1083 – 1087.
144. Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly / M. Hirai, M. Horiguchi, T. Ohbayashi [et.al.] // EMBO J. – 2007. – Vol. 5. – V. 26, N 4. – P. 3283 – 3295.
145. Laufer, M. R. Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When, and by what technique, should a vagina be created? / M. R. Laufer // Curr Opinion Obstetrics Gynecology. – 2002. – Vol.14, N 5. – P. 441 – 444.
146. Letterie, GS. Management of congenital uterine abnormalities / G. S. Letterie // Reproduction Biomed Online. – 2011. – Vol. 23, N 1. – P. 40-52.
147. Londra, L. Mayer- Rokitansky - Kuster-Hauser syndrome: a review / L. Londra, F. S. Chuong, L. Kolp // International Journal of Women's Health. -. 2015.- Vol. 2, N 7. - 865 - 870.
148. Long - term results after operative correction of vaginal aplasia / V. J. Mobus, K. Kortenhorn, R. Kreienberg [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. – 1996. – Vol. 175. – P. 617 – 624.
149. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study / N. Callens, G. De Cuyper, K. P. Wolffenbuttel // J Sex Medine. – 2012. –Vol. 9, N 7. – P. 1842 - 1851.
150. Lower urogenital tract anatomical and functional phenotype in lysyl oxidase like-1 knockout mice resembles female pelvic floor dysfunction in humans / U. J. Lee, A. M. Gustilo -Ashby, F. Daneshgari [et. al]. // Am J Physiological Renal Physiol. – 2008. - Vol. 295, N 2. – P. 545 - 555.
151. Ludwig, K. S. The Mayer - Rokitansky - Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part I: Morphology // K. S. Ludwig // Arch Gynecology and Obstetrics. - 1998.- Vol. 262, N 1-2. – P. 1 - 26.

152. Ludwig, K. S. The Mayer - Rokitansky - Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part II: Embryology / K. S. Ludwig // Arch Gynecology and Obstetrics. – 1998. – Vol. 262, N 1 - 2. – P. 27 - 42.
153. Management strategies for Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser related vaginal agenesis: A cost-effectiveness analysis / J. C. Routh, M. R. Laufer, G. M. Jr Cannon [et al.] // J Urology. – 2010. – Vol. 184. – P. 2116 – 2122.
154. Mayer, C. A. J. Über Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen // C.A. J. Mayer // J Chir Auger. – 1829. - Vol. 13 - P. 525–565.
155. Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser syndrome: Embryology, Genetics and Clinical and Surgical Treatment. ISRN // A. Rizzo, A. S. Lagana, E. Sturlese [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – Vol. 2013, Article ID 628717, 10 pages.
156. Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators / D. K. Edmonds, G. L. Rose, M. G. Lipton [et al.] // Fertility and Sterility. – 2012. – Vol. 97, N 3. – P. 686 – 690.
157. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome discordance in monozygotic twins: matrix metalloproteinase 14, low-density lipoprotein receptor-related protein 10, extracellular matrix, and neoangiogenesis genes identified as candidate genes in a tissue-specific mosaicism // K. Rall, S. Eisenbeis, G. Barresi [et al.] // Fertility and Sterility. – 2015. –Vol. 103, N 2. – P. 494 – 502.
158. McIndoe, A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina / A. McIndoe // Br J Plastic Surg. – 1950. – Vol. 2, N 4. – P. 254 -267.
159. McQuillan, S. K. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review / S. K. McQuillan, S. P. Groves // International Urogynecology J. – 2013. – Vol.25, N 3. – P. 299 – 311.
160. McQuillan, S. K. Systematic review of sexual function and satisfaction following the management of vaginal agenesis // S. K. McQuillan, S. R. Grover // International Urogynecology J. – 2014. – Vol. 25, N 10. – P. 1313 – 1320.

161. McVearry, M. E. Use of physical therapy to augment dilator treatment for vaginal agenesis / M. E. McVearry, W. B. Warner // Female Pelvic Med Reconstrion Surg. – 2011. – Vol. 17, N 3. - P. 153 - 156.
162. Michala, L. Surgical approaches to treating vaginal agenesis / L Michala, A. Cutner, S. M. Creighton // BJOG. - 2007.- Vol. 114, N 12.- P. 1455 - 1459.
163. Morcel, K. Mayer – Rokitansky – Kuster - Hauser (MRKH) syndrome / K. Morcek, L. Camborieux, D. Guerrier // Orphanet J Rare. – 2007. – Vol. 2. – P. 13.
164. Molecular analysis of the WNT4 gene in 6 patients with Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser syndrome. / J. B. Drummond, F. M. Reis, W. L. Boson [et al.] // Fertility and Sterility. – 2008. – Vol. 90, N 3. – P. 857 - 859.
165. Nakhal, R. S. Management of vaginal agenesis/ R. S. Nakhal, S. M. Creighton // J Pediatrics Adolesc Gynecology. – 2012. – Vol. 25, N 6. – P. 352 - 357.
166. Non-grafting method of vaginal construction for patients of vaginal agenesis without functioning uterus (Mayer-Rokitansky-Küster syndrome) / S. Makinoda, M. Nishiya, M. Sogame [et al.] // International Surg. – 1996. – Vol.8, N 4. – P. 385-389.
167. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser Syndrome / I. S. Ismail-Pratt, M. Bikoo, L. M. Liao [et al.] // Human Reproduction. – 2007. – Vol. 22. – P. 2020 – 2024.
168. Nowicki, A. Introduction to ultrasound elastography / A. Nowicki, K. J. Dobruch – Sobczak // Ultrasound. - 2016. – Vol. 16, N 65. – P. 113 - 124.
169. Our 10-year experience of variable Mullerian anomalies and its management / S. B. Mane, P. Shastri, N. P. Dhende [et al.] // Pediatrics Surgery International. – 2010. – Vol. 26, N 8. – P. 795– 800.
170. Parks, W. Developmental regulation of tropoelastin isoforms / W. Parks, H. Secrist, L. Wu, R. Mecham // J Biology Chem. – 1988. - N 263. – P. 4416 - 4423.
171. Perinatal lethality and endothelial cell abnormalities in several vessel compartments of fibulin-1-deficient mice / G. Kostka R., Giltay, W. Bloch [et. al.] // Mol. Cell. Biology. – 2001. - N 21. – P. 7025 - 7034.

172. Plastic neo-vaginal construction in Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser syndrome: an expert opinion paper on the decision-making treatment process / L. A. Torres-de la Roche, R. Devassy, S. Gopalakrishnan S.[et al.] // GMS Interdiscip Plast Reconstr Surgery DGPW. - 2016. – Vol.3, N 5: Doc 08.
173. Quantification of pelvic organ prolapse in mice: vaginal protease activity precedes increased MOPQ scores in fibulin 5 knockout mice / C. K. Wieslander, D. D. Rahn, D. D. McIntire [et al.] // Biology Reproduction. – 2009. – Vol. 80, N 3. – P. 407 - 414.
174. Reichman, D. E. Congenital uterine anomalies affecting reproduction // D. E. Reichman, M. R. Laufer // Best Practice Res Clinical Obstetrics Gynecology. – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 193 - 208.
175. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer - Rokitansky – Kuster - Hauser (MRKH) syndrome: two case reports / L. Bernardini, S. Gimelli, C. Gervasini // J Rare Dis. – 2009. – Vol. 4, N 4. - P. 25.
176. Roberts, C. P. Vaginal creation for mullerian agenesis / C. P. Roberts, M. J. Haber, J. A. Rock // Am J Obstetrics and Gynecology. – 2001. – Vol. 185, N 6. – P. 1349 – 1352.
177. Rokitansky, K. Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus / K. Rokitanske // Med Jahrb Obstetrics Staat. – 1838. – Vol. 26. - P. 39 – 77.
178. Sadler, T. W. Langman's Medical Embryology / T. W. Sadler. – Williams & Wilkins USA. – 2000. – 215 P.
179. Should progressive perineal dilation be considered first line therapy for vaginal agenesis? / P. C. Gargollo, G.M. Jr. Cannon, D. A. Diamond [et al.] // J Urology. – 2009. – Vol.182. – P. 1882 – 1889.
180. Sexual and functional results after creation of a neovagina in women with Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser syndrome: a comparison of nonsurgical and surgical procedures / K. Morcel, V. Lavoue, F. Jaffre [et al.] // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. - 2013. - Vol.169, N 2 - P. 317 – 320.
181. Sexual function in women treated with dilators for vaginal agenesis / S. Nadarajah, J. Quek, G. Rose [et al.] // J Pediatrics Adolesc Gynecology. – 2005. – Vol. 18. – P. 39 – 42.

182. Single Nucleotide Polymorphism in the Promoter of the LOXL1 Gene and Its Relationship to Pelvic Organ Prolapse and Preterm Premature Rupture of Membranes / Georgia Ferrell, Lu Minyan, Paul Stoddard [et. al.] // A Reproduction Sci. – 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 438 – 446.
183. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors / E. C. Samuelsson, F. T. Victor, G. Tibblin [et. al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. – 1999. - Vol.180, N 2, Pt 1.- P. 299 – 305.
184. Significant linkage evidence for a predisposition gene for pelvic floor disorders on chromosome 9q21 / K. Allen-Brady, P. A. Norton, J. M. Farnham [et. al.] // Am J Human Genetic. – 2009. – Vol. 84, N 5. – P. 678 - 682.
185. Spinal abnormalities and the atypical form of the Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser syndrome / E. H. Strübbe, J. A. Lemmens, C. J. Thijn [et. al.] // Skeletal Radiology. – 1992. – Vol. 21, N 7. – P. 459 – 462.
186. Swiatkowska - Freund, M. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor / M. Swiatkowska - Freund, K. Preis // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. - 2011. - N 38. - P. 52 – 56.
187. Sultan, C. P. Mayer - Rokitansky - Kuster -Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings / C. Sultan, A. Biason - Lauber, P. Philibert // Gynecology Endocrinology. - 2009. – Vol. 25, N 1. – P. 8 – 11.
188. Tang, J.-C. Разнообразие функций фибулина-5 в опухолях / J.-C. Tang, A.-Y. Xie, X.-J.Cai // Молекулярная биология. - 2014. - Vol. 48, N 6.- P. 875 – 880.
189. Testa, G. The ethical challenges of uterus transplantation / G. Testa, L. Johannesson // Current Opinion Organ Transplant. - 2017. - Vol. 22, N 6. - P. 593-597.
190. The clinical, structural, and biological features of neovaginas: a comparison of the Frank and the McIndoe techniques / Sylvia, A. Hayashida, Jose' Maria Soares-Jr. Elaine M.F. Costa [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2015. – Vol. 186. – P. 12 – 16.
191. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // G. F. Grimbizis, S. Gordts, A. Di Spiezio Sardo [et.al.] // Human Reproduction. – 2013.- Vol.28, N 8. – P. 2032 - 2044.

192. The Mayer-Rokitansky – Kuster - Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics / K. Morcel, D. Guerrier, T. Watrin [et al.] // Journal de Gynecology Obstetrics queet Biologi de la Reproduction. – 2008. - Vol. 37, N. 6. – P. 539 – 546.
193. The Mayer – Rokitansky – Küster - Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina -phenotypic manifestations and genetic approaches / D. Guerrier, T. Mouchel, L. Pasquier [et. al.] // J Negat Results Biomedicine. – 2006. – Vol. 27, N 5. – P. 1.
194. The Mayer - Rokitansky – Küster - Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? / E. H. Strübbe, C. W. Cremers, W. N. Willemse [et al.] // Clinical Dysmorphology. – 1994.- Vol. 3, N 3. – P. 192 - 199.
195. The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervico-thoracic somite dysplasia // J Pediatrics. – 1979. – Vol. 95, N 3. – P. 399 – 402.
196. TM14 is a new member of the fibulin family (fibulin-7) that interacts with extracellular matrix molecules and is active for cell binding / S. De Vega, T. Iwamoto, T. Nakamura [et.al.] // J. Biology Chem.- 2007. – Vol. 282. – P. 30878 - 30888.
197. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans / B. K. Jordan, M. Mohammed, S. T. Ching [et al.] // Am J Human Genetic. – 2001. - Vol. 68, N 5. – P. 1102 - 1109.
198. Use of Ultrasound Elastography in the Assessment of the Musculoskeletal System / L. Paluch, E. Nawrocka - Laskus, J. Wieczorek [et. al.] // J Radiology. - 2016. –Vol. 20, N 81. – P. 240 - 246.
199. Willemse, W. N. Long - term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer – Rokitansky - Kuster syndrome / W. N. Willemse, K. B. Kluivers // Fertility and Sterility. -2015. – Vol. 103, N 1. – P. 220 – 227.
200. Wright, J. E. Failure of mullerian duct development. The Mayer – Rokitansky - Kuster-Hauser syndrome / J. E. Wright // Aust Pediatrics J. – 1984. - Vol. 20, N 4. – P. 325 – 327.

201. Vaginal dilation treatment in women with vaginal hypoplasia: a prospective one-year follow-up study // N. Callens, S. Weyers, S. Monstrey [et al.] // Am J Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Vol.211: 228.e1-12.
202. Yanagisawa, H. Unraveling the mechanism of elastic fiber assembly: The roles of short fibulins / H. Yanagisawa, E. S. Davis // International J Biochemie Cell Biology. – 2010. - Vol. 42, N 7. – P. 1084 - 1093.
203. Yanagisawa, H. Fibulin-5, an integrin-binding matricellular protein: its function in development and disease / H. Yanagisawa // J Cell Commun Signal. – 2009. - Vol. 3, N 3-4. – P. 337 - 347.
204. Zenteno, J. Molecular analysis of the anti- Müllerian hormone, the anti - Müllerian hormone receptor, and galactose -1- phosphate uridyl transferase genes in patients with the Mayer – Rokitansky - Küster-Hauser syndrome / J. C. Zenteno, S. Carranza-Lira, S. Kofman – Alfaro// Arch Gynecology Obstetrics. – 2004. – Vol. 269, N 4. – P. 270 - 273.
205. <http://www.elamed.com>
206. http://www.trima.ru/medicine/avim_1.htm
207. <http://www.ru.wikipedia.org>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и вербально-ранговая шкала (ВРШ)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ВАШ+ВРШ	Боль отсутствует		Лёгкая боль		Умеренная боль		Сильная боль		Невыносимая боль		

ШКАЛА ЛИЧНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ (ЛТ)

Инструкция.

Прочтите внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того,
КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ ОБЫЧНО.

Над вопросами долго не думайте, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

№	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
21.	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22.	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23.	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4
24.	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25.	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26.	Я чувствую прилив сил и желание работать	1	2	3	4
27.	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28.	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29.	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30.	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31.	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32.	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33.	Я чувствую себя беззащитным	1	2	3	4
34.	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35.	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36.	Я бываю доволен	1	2	3	4
37.	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38.	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
39.	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40.	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

ОПРОСНИК СПИЛБЕРГЕРА

ШКАЛА СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ (СТ.)

Инструкция.

Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того,
КАК ВЫ СЕБЯ ЧУВСТВУЕТЕ В ДАННЫЙ МОМЕНТ.

Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет.

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1.	Я спокоен	1	2	3	4
2.	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3.	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4.	Я внутренне скован	1	2	3	4
5.	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6.	Я расстроен	1	2	3	4
7.	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8.	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9.	Я встревожен	1	2	3	4
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11.	Я уверен в себе	1	2	3	4
12.	Я нервничаю	1	2	3	4
13.	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14.	Я взвинчен	1	2	3	4
15.	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16.	Я доволен	1	2	3	4
17.	Я озабочен	1	2	3	4
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19.	Мне радостно	1	2	3	4
20.	Мне приятно	1	2	3	4

Типовая карта методики САН

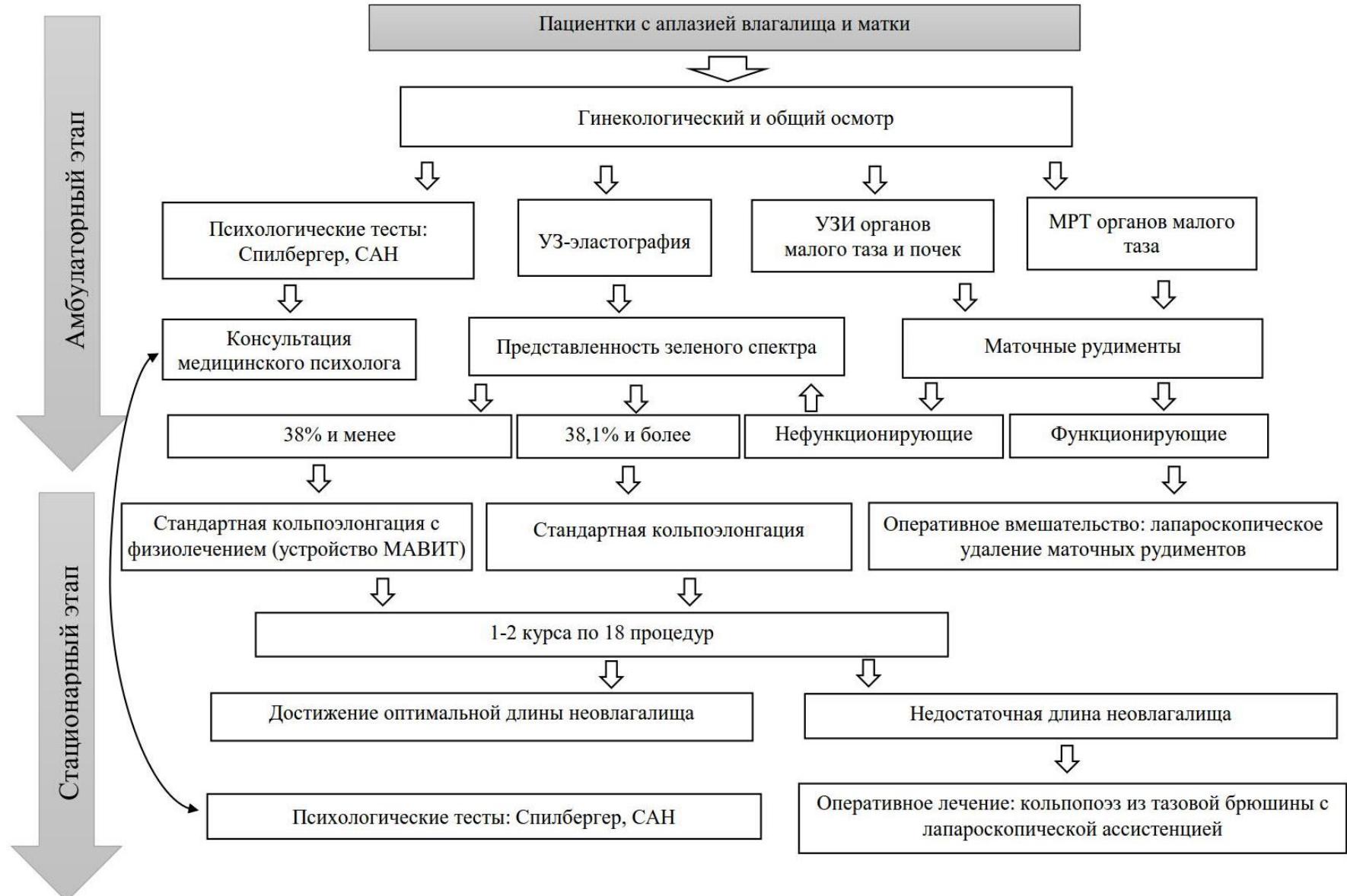
Фамилия, инициалы _____

Пол _____ Возраст _____

Дата _____ Время _____

1. Самочувствие хорошее	3	2	1	0	1	2	3	Самочувствие плохое
2. Чувствую себя сильным	3	2	1	0	1	2	3	Чувствую себя слабым
3. Пассивный	3	2	1	0	1	2	3	Активный
4. Малоподвижный	3	2	1	0	1	2	3	Подвижный
5. Веселый	3	2	1	0	1	2	3	Грустный
6. Хорошее настроение	3	2	1	0	1	2	3	Плохое настроение
7. Работоспособный	3	2	1	0	1	2	3	Разбитый
8. Полный сил	3	2	1	0	1	2	3	Обессиленный
9. Медлительный	3	2	1	0	1	2	3	Быстрый
10. Бездеятельный	3	2	1	0	1	2	3	Деятельный
11. Счастливый	3	2	1	0	1	2	3	Несчастный
12. Жизнерадостный	3	2	1	0	1	2	3	Мрачный
13. Напряженный	3	2	1	0	1	2	3	Расслабленный
14. Здоровый	3	2	1	0	1	2	3	Больной
15. Безучастный	3	2	1	0	1	2	3	Увлеченный
16. Равнодушный	3	2	1	0	1	2	3	Взволнованный
17. Восторженный	3	2	1	0	1	2	3	Унылый
18. Радостный	3	2	1	0	1	2	3	Печальный
19. Отдохнувший	3	2	1	0	1	2	3	Усталый
20. Свежий	3	2	1	0	1	2	3	Изнуренный
21. Сонливый	3	2	1	0	1	2	3	Возбужденный
22. Желание отдохнуть	3	2	1	0	1	2	3	Желание работать
23. Спокойный	3	2	1	0	1	2	3	Озабоченный
24. Оптимистичный	3	2	1	0	1	2	3	Пессимистичный
25. Выносливый	3	2	1	0	1	2	3	Утомляемый
26. Бодрый	3	2	1	0	1	2	3	Вялый
27. Соображать трудно	3	2	1	0	1	2	3	Соображать легко
28. Рассеянный	3	2	1	0	1	2	3	Внимательный
29. Полный надежд	3	2	1	0	1	2	3	Разочарованный
30. Довольный	3	2	1	0	1	2	3	Недовольный

Алгоритм ведения пациенток с СМРКХ



Функционирующие