

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 19

№ 2

Volume 19

2016

«Таврический медико-биологический вестник» – рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С.И. Георгиевского.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

«Таврический медико-биологический вестник» включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в
которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук ВАК РФ 07.12.2015 года по группам
специальностей 03.02.00 – общая биология; 14.01.00 – клиническая медицина; 14.02.00 –
профилактическая медицина.

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базах РИНЦ (eLibrary.ru) и Google Scholar.

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» – 80121

Территория распространения: Российская Федерация, страны СНГ. Периодичность выхода – 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского
(протокол № 7 от 27.04.2016 г.)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

С. Г. Донич

Заместитель главного редактора

А. В. Кубышкин

М. А. Плотникова (ответственный секретарь), **В. А. Белоглазов**, **И. В. Богадельников**,
Е. В. Евстафьева, **В. В. Ежов**, **К. А. Ефетов**, **С. И. Жадько**, **Н. В. Иванова**, **И. И. Иванов**, **А. М. Кацев**,
И. Л. Клярская, **Т. В. Кобец**, **С. В. Коношенко**, **Ю. Л. Криворутченко**, **А. В. Матвеев**,
В. Ю. Михайличенко, **В. Б. Павленко**, **В. С. Пикалюк**, **О. А. Питуло**, **А. Н. Рыбалка**, **И. Д. Сапегин**,
Н. А. Темурьянц, **И. И. Фомочкина**, **А. Б. Хайтович**, **Е. Н. Чуян**, **Е. Ю. Шаповалова**, **С. Э. Шибанов**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. Н. Амосова (Киев, Украина), **Ю. П. Вдовиченко** (Киев, Украина), **Виткус Александрас** (Каунас, Литва),
Ду Баске Лоуренс (Вашингтон, США), **В. П. Завьялов** (Турку, Финляндия), **Коки Янош** (Люблин, Польша),
Матсуо Осамэ (Хигашисака, Япония), **С. Н. Орлов** (Монреаль, Канада), **В. Д. Пасечников** (Ставрополь,
Россия), **М. Покорский** (Ополе, Польша), **А. Г. Резников** (Киев, Украина), **Тарман Герхард** (Инсбрук, Австрия),
Т. Трояновский (Люблин, Польша), **Ю. Б. Чайковский** (Киев, Украина), **Я. М. Шуба** (Киев, Украина)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
nauka_3@ma.cfuv.ru

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

В. О. Андреева, В. Г. Заика, Н. В. Ткаченко, В. А. Линде, Л. М. Лев Роль психопатологических нарушений в генезе олигоменореи у подростков с ожирением	7
V. O. Andreeva, V. G. Zaika, N. V. Tkachenko, V. A. Linde, L. M. Lev Role of psychopathological disorders in the genesis of oligomenorrhea in adolescents with obesity	7
В. О. Андреева, В. А. Линде, А. В. Аперян Дисменорея у подростков – диагностические трудности и лечебная практика	10
V. O. Andreeva, V. A. Linde, A. V. Aperyán Dysmenorrhea in adolescents – problems of diagnostics and treatment tactics	10
И. Г. Арндт, Ю. А. Петров Клинические аспекты применения подкожных гормональных контрацептивов	15
I. G. Arndt, Y. A. Petrov Clinical aspects of use of subcutaneous hormonal contraceptives	15
Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, К. П. Кропмаер, А. Б. Безнощенко, Е. С. Сафонова Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование	18
G. B. Beznoshchenko, E. N. Kravchenko, L. V. Kuklina, K. P. Kropmaer, A. B. Beznoshchenko, E. S. Safonova Delayed fetal growth: risk factors and prognosis	18
Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, В. В. Барينوа Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода	22
T. L. Botasheva, V. A. Linde, N. V. Ermolova, A. V. Hloponina, O. D. Sargsyan, V. V. Barinova Angiogenic factors and cytokines in women with physiological and complicated pregnancy in dependence on fetus sex	22
Т. Л. Боташева, А. В. Фролов, В. С. Гимбут, Л. В. Каушанская, Е. Г. Капустян, М. Г. Шубитидзе Функциональные особенности системы внешнего дыхания беременных в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма и их влияние на состояние плода	28
T. L. Botasheva, A. V. Frolov, V. S. Gimbut, L. V. Kaushanskaya, E. G. Kapustyan, M. G. Shubitidze Functional peculiarities of external respiration system of pregnant women before birth and during labor depending on female organism stereoizomery and their effect on the fetal well-being	28
А. В. Буштырев, Т. А. Заманская, И. О. Буштырева, Н. Б. Кузнецова, О. Г. Яковлева, В. В. Антимирова Применение трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике вставания плаценты	33
A. V. Bushtyrev, T. A. Zamanskaya, I. O. Bushtyreva, N. B. Kuznetsova, O. G. Yakovleva, V. V. Antimirova Application of three-dimensial ultrasonography with the option of power doppler in diagnostics of placenta accreta	33
Э. Н. Васильева, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова, Т. Н. Сидорова, О. В. Федорова Состояние плода и новорожденного в условиях дефицита витамина Д	36
E. N. Vasilieva, L. I. Maltseva, T. G. Denisova, L. I. Gerasimova, T. N. Sidorova, O. V. Fedorova Fetus and the newborn in the condition of vitamin D deficiency	36

Содержание

А. Е. Волков	Допплерометрические параметры венозной гемодинамики матки при физиологической беременности	40
A. E. Volkov	Doppler parameters of uterine venous hemodynamics in physiological pregnancy	40
А. Е. Волков	Маточная гемодинамика при беременности, осложненной артериальной гипотонией	43
A. E. Volkov	Uterine hemodynamics in pregnancy complicated hypotension	43
Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Гришина, С. Б. Назаров	Особенности перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения	46
N. D. Gadzhimuradova, L. A. Pyhtina, O. M. Filkina, T. G. Grishina, S. B. Nazarov	Features of perinatal damage of central nervous system of hypoxic genesis in infant born after in vitro fertilization	46
Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Н. В. Шувалова, Т. Г. Денисова	Обеспеченность витамином D девушек-студенток с нарушениями менструальной функции	50
L. I. Gerasimova, M. S. Denisov, N. V. Shuvalova, T. G. Denisova	Vitamin D provision of female students with menstrual function disorders	50
Е. Ю. Громошенко	Дисгормональные состояния молочных желез у женщин с сопутствующими нарушениями менструально-репродуктивной функции. Комплексный подход к обследованию и лечению молочных желез с применением аппликаций прогестерона как профилактики рака молочной железы	53
Ye. Yu. Gromovenko	Dishormonal states of mammary glands in women with concurrent menstrual-reproductive function disturbances. A complex approach to mammary gland examination and treatment with progesterone application as breast cancer prevention	53
С. О. Дубровина, К. А. Арешян, Ю. Д. Берлим, В. Ю. Тикиджиева, Л. В. Красильникова, Н. С. Циркунова, И. А. Логинов	Сравнительный анализ частоты рецидивирования эндометриом в зависимости от различных схем гормональной терапии	59
S. O. Dubrovina, K. A. Areshyan, Yu. D. Berlim, V. Yu. Tikidgieva, L. V. Krasilnikova, N. S. Cirkunova, I. A. Loginov	Comparative analysis of frequency of recidivant of endometrium depending on various schemes of hormonal therapy	59
С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. Ю. Тикиджиева	Поиск ранних прогностических маркеров преэклампсии	62
S. O. Dubrovina, Yu. S. Mutsalhanova, V. Yu. Tikidgieva	Searching for early predictive markers of preeclampsia	62
А. М. Зиганшин, В. А. Кулавский	Метод прогнозирования факторов риска развития пролапса тазовых органов	65
A. M. Ziganshin, V. A. Kulavsky	Method predicting risk of pelvic organ prolapse	65
И. И. Иванов, Н. В. Косолапова, Е. Н. Прочан, М. В. Черипко	Санаторно-курортные факторы в лечении нарушений менструального цикла в пубертатном периоде	69
I. I. Ivanov, N. V. Kosolapova, E. N. Prochan, M. V. Cheripko	Health-resort factors in treatment for menstrual disorders in pubertal period	69

Содержание

И. И. Иванов, Е. Н. Ляшенко, Е. Н. Прочан, З. С. Румянцева, С. С. Аблямитова, Э. М. Сидмирова	
Анализ особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты	73
I. I. Ivanov, E. N. Lyashenko, E. N. Prochan, Z. S. Romyantseva, S. S. Ablyamitova, E. M. Sidmirova	
An analysis of speciality of pregnancy, childbirth and state of newborn in women with placental abruption	73
А. Х. Кумаева, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин	
Клинико-anamnestические данные пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью	77
A. H. Kumaeva, L. V. Stepanyan, S. P. Sinchikhin	
Clinical and anamnestic data of the patients with isthmic-cervical insufficiency	77
О. Р. Контлокова, В. В. Рыжков, Е. Е. Урвачева	
Новые технологии оздоровления беременных с доказанной угрозой невынашивания	81
O. R. Kontloкова, V. V. Ryzhkov, E. E. Urvacheva	
The new technology of recovery of pregnant women with proven threat of miscarriage	81
Е. Н. Кравченко, М. С. Воронцова, Г. В. Кривчик, О. Ю. Цыганкова, Л. В. Куклина, О. С. Тышкевич, М. В. Набока, А. А. Гончарова	
Причины короткой шейки матки и ее роль в инициации преждевременных родов	85
E. N. Kravchenko, M. S. Vorontsova, G. V. Krivchik, O. Yu. Tsygankova, L. V. Kuklina, O. S. Tyshkevich, M. V. Naboka, A. A. Goncharova	
Reasons of the short cervix and its role in the initiation of preterm labor	85
И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, Е. В. Нарезная, А. С. Дегтярева, Л. В. Кравченко, А. А. Никашина, О. В. Авилова, О. И. Кухта	
Нарушения продукции протеиногенных аминокислот, ангиогенных факторов роста и их значение в перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных	89
I. I. Krukier, V. V. Avrutskaya, E. V. Narezhnaya, A. S. Degtyareva, L. V. Kravchenko, A. A. Nikashina, O. V. Avilova, O. I. Kuhta	
Breach of production proteinogenic amino acids, angiogenic growth factors and their value in perinatal damage of central nervous system in newborns	89
В. О. Мамиев, С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, Э. М. Мамиева	
Оптимизация подхода к профилактике кровотечения у родильниц в раннем послеродовом периоде	93
V. O. Mamiyev, S. P. Sinchikhin, O. B. Mamiyev, E. M. Mamiyeva	
Optimization approach to prophylaxis of bleeding in puerpera in early post-natal period	93
А. Н. Мацынин	
Эффективность индивидуальной прегравидарной йодной профилактики женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита	97
A. N. Matsynin	
Efficiency of individual pregravidar iodine prophylaxis of the women living in the region of natural iodine deficiency	97
А. В. Московкина, В. А. Линде, О. З. Пузикова	
Оптимизация подходов к диагностике синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков	100
A. V. Moskovkina, V. A. Linde, O. Z. Pusikova	
Optimization of diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in adolescent girls	100
Е. С. Никитина, А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока, М. А. Рымашевский, М. Л. Бабаева	
Микробиоценоз влагалища при миоме матки	104
E. S. Nikitina, A. N. Rymashevskiy, Yu. L. Naboka, M. A. Rymashevskiy, M. L. Babayeva	
Microbiocenosis of the vagina in uterine fibroids	104

Содержание

Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. Б. Гудзь, В. А. Линде, В. В. Баринова, Е. М. Александрова Особенности сомнологического статуса женщин с метаболическим синдромом и их влияние на течение беременности	107
N. V. Palieva, T. L. Botasheva, E. B. Gudzy, V. A. Linde, V. V. Barinova, E. M. Alexandrova The features of immunological status of women with metabolic syndrome and its influence on the pregnancy	107
Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса	113
N. V. Palieva, T. L. Botasheva, V. A. Linde, V. V. Avrutskaya, O. P. Zavodnov, E. V. Zheleznyakova Features of pro- and contrainsular factors in pregnant women with metabolic syndrome depending on morpho-functional asymmetries of the utero-placental complex	113
Ю. К. Памфамиров, О. В. Карапетян, А. Г. Татевосян, Д. В. Тищенко Диагностика гиперпластических процессов эндометрия	119
Y. K. Pamphamyrov, O. V. Karapetyan, A. G. Tatevosyan, D. V. Tishchenko Diagnosis of endometrial hyperplastic processes	119
В. В. Парейшвили, Е. А. Радюшкина Состояние системы «мать-плацента-плод» и течение беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, у женщин со склерополикистозными яичниками	123
V. V. Parejshvili, E. A. Radyushkina The state of mother-placenta-fetus system and course of pregnancy after assisted reproductive technologies in women with scleropolycystic ovary	123
Л. П. Перетятко, А. И. Малышкина, Т. В. Стороженко Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в последе	127
L. P. Peretyatko, A. I. Malysheva, T. V. Storozhenko Clinical, structural, and functional aspects of acute placental insufficiency in placental inflammation	127
В. В. Рыжков, Т. И. Деревянко, Г. Г. Анташян, Е. Н. Колтунов, О. Р. Контлокова, Э. В. Рыжкова, И. К. Альмова Клинико-морфологические аспекты острых воспалительных заболеваний матки и ее придатков	131
V. V. Ryzhkov, T. I. Derevyanko, G. G. Antashyan, E. N. Koltunov, O.R. Kontloкова, E. V. Ryzhkova, I. K. Al'mova Clinico-morphological aspects of acute inflammatory diseases of uterus and adnexa	131
О. А. Скоропацкая, Н. И. Фадеева, Т. С. Таранина, Т. А. Болгова, О. А. Бельницкая Оценка эффективности водного экстракта ортилии однобокой (<i>Orthilia secunda</i> (L.) House) в лечении хронического эндометрита	136
O. A. Skoropatskaya, N. I. Fadeeva, T. S. Taranina, T. A. Bolgova, O. A. Belnitskaya Evaluation of effectiveness of aqueous extract of ortiliya lopsided (<i>Orthilia secunda</i> (L.) House) for treatment of chronic endometritis	136
К. В. Слесарева, Н. В. Ермолова, В. А. Линде, И. В. Маркарян, О. М. Коган Клиническое значение факторов клеточной регуляции и ферментов антиоксидантной системы у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом	139
K. V. Slesareva, N. V. Ermolova, V. A. Linde, I. V. Makaryan, O. M. Kogan The clinical significance of cell regulatory factors and antioxidant enzymes in patients of reproductive age with external genital endometriosis	139

Содержание

Л. В. Степанян, С. П. Синчихин, О. Г. Черникина, З. А. Цуригова, К. С. Эльдерова, Н. А. Мурадханова	
Изменения микробного пейзажа влагалища на фоне применения пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с бактериальным вагинозом	144
L. V. Stepanyan, S. P. Sinchikhin, O. G. Chernikina, Z. A. Tsurigova, K. S. Elderova, N. A. Muradkhanova	
Changes the microbial landscape of vagina with the use of mud therapy in the complex treatment for patients with bacterial vaginosis	144
Л. В. Степанян, О. Г. Черникина, С. П. Синчихин, К. С. Эльдерова, З. А. Цуригова	
Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличии и отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза	151
L. V. Stepanyan, O. G. Chernikina, S. P. Sinchikhin, K. S. Elderova, Z. A. Tsurigova	
Comparative analysis of microbiocenosis of vagina in the presence and absence of clinical sings of bacterial vaginosis	151
А. В. Чурилов, Е. Д. Минович, С. А. Петренко, А. Д. Попандопуло, О. В. Носкова	
Критерии диагностики стрессового недержания мочи при тяжелых степенях пролапса тазовых органов у женщин	156
A. V. Churilov, E. D. Mirovich, S. A. Petrenko, A. D. Popandopulo, O. V. Noskova	
Criteria of diagnostics of the stressful incontience of urine at heavy degrees of the prolapse of pelvic organs at women	156
Ж. А. Эльжорукаева, А. А. Михельсон, О. Д. Саргсян, А. А. Григорянц, Т. Г. Арутюнян, О. М. Коган	
Роль факторов роста в невынашивании беременности	158
G. A. Elzhorukaeva, A. A. Mihelson, O. D. Sargsyan, A. A. Grigoryants, T. G. Arutyunyan, O. M. Kogan	
The role of growth factors in miscarriage	158

ОБЗОРЫ
REVIEWS

И. И. Иванов, Е. В. Попова-Петросян, А. А. Довгань	
Современные подходы к лечению урогенитальных инфекций у детей	162
I. I. Ivanov, H. V. Popova-Petrosyan, A. A. Dovgan	
Modern approaches to treatment of urogenital infections in children	162
А. В. Михайлов, А. Н. Романовский, А. В. Шлыкова, А. А. Кузнецов, Т. А. Каштанова, А. В. Новикова, С. А. Потанин	
Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме	167
A. V. Mikhailov, A. N. Romanovsky, A. V. Shlykova, A. A. Kuznetsov, T. A. Kashtanova, A. V. Novikova, S. A. Potanin	
Laser coagulation of vascular placental anastomoses in twin-to-twin-transfusion syndrome	167
Ж. А. Эльжорукаева, А. А. Михельсон, А. А. Григорянц, Е. А. Зосимова	
Невынашивание беременности. Новый взгляд на проблему	172
G. A. Elgorukaeva, A. A. Mihelson, A. A. Grigoryants, E. A. Zosimova	
Miscarriage. A new approach to the problem	172

УДК: 616.89-008.:618.176

РОЛЬ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ГЕНЕЗЕ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

В. О. Андреева, В. Г. Заика, Н. В. Ткаченко, В. А. Линде, Л. М. Лев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

E-mail: tnvtsa@rambler.ru

Обследовано 130 девочек-подростков с ожирением. Установлено, что у пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла имеет местоотягощенная соматическая и психопатологическая наследственность, чаще встречается патология перинатального периода, частота тревоги и депрессии достоверно выше, чем у здоровых девочек. Состояние эмоционального неблагополучия подростков вызывает нейрогормональный сбой и приводит к нарушению менструального цикла.

Ключевые слова: девочки-подростки, ожирение, нарушение менструального цикла, депрессия, тревога.

ROLE OF PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS IN THE GENESIS OF OLIGOMENORRHEA IN ADOLESCENTS WITH OBESITY

V. O. Andreeva, V. G. Zaika, N. V. Tkachenko, V. A. Linde, L. M. Lev

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

The study involved 130 adolescents with obesity. It was found that in patients with obesity and a violation of the menstrual cycle occurs burdened somatic and psychiatric genetics, pathology is more common in the perinatal period, the frequency of anxiety and depression were significantly higher than in healthy girls. Status of emotional distress cause neurohormonal teen crashes and leads to disruption of the menstrual cycle.

Keywords: teenage girls, obesity, menstrual disorders, depression, anxiety.

Детское и подростковое ожирение становится все более распространенной и значимой проблемой. Избыточный вес в пубертате сопряжен не только с выраженными нейроэндокринными изменениями, но, зачастую, и с развитием психопатологических нарушений, которые могут возникать вследствие ожирения или предшествовать ему, способствуя избыточному набору веса подростком. Согласно данным литературы [1, 2], пациенты с ожирением имеют значительно более высокий риск развития депрессии, а также выявляют более высокий уровень тревожности [3]. У девочек-подростков часто причиной обращения к врачу становится нарушение менструального цикла. В связи с вышеизложенным, нам представляется актуальным изучение роли психопатологических нарушений в генезе олигоменореи у подростков.

Цель исследования: изучить факторы predisпозиции развития психопатологических нарушений и оценить их роль в генезе олигоменореи у девочек-подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись 130 девочек-подростков, обратившихся в гинекологическое отделение и консультативную поликлинику Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России). I группу исследования составили 90 девочек-подростков с расстройством

менструального цикла и ожирением – индекс массы тела (ИМТ) 31 (34; 28); группу сравнения (II) – 40 девочек-подростков с ожирением – ИМТ 29 (30; 27,5), без нарушения менструального цикла, группу контроля – 25 здоровых девочек-подростков. Средний возраст пациенток всех групп – 16 лет (16,5; 14). Из исследования исключались девочки младше 14 и старше 18 лет; с индексом массы тела меньше 30 кг/м²; страдающие шизофренией (F20); расстройствами личности (F60); расстройствами личности и поведения вследствие болезни, повреждения или дисфункции головного мозга (F07); умственной отсталостью (F70); хромосомными заболеваниями; воспалительными заболеваниями органов малого таза; инфекционными заболеваниями. Пациентки и их родители были информированы об участии в исследовании и о методах его проведения, о чем дали свое письменное информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Подробно изучались факторы наследственности как психопатологической, так и соматической, особенности течения беременности и родов матерей пациенток, учитывались перенесенные заболевания в детском возрасте, особенности преморбиды. Преморбидные особенности личности изучались путем заполнения личностного опросника «Мини-мульти», оценивались наличие или отсутствие депрессивного, тревожного состояния по шкалам HDRS, HARS в обследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении соматической патологии родственников обследуемых мы обнаружили, что в обеих группах наибольший удельный вес занимало ожирение – у 52,2% родственников пациенток I группы и 40% – II группы, что в 4,4 раза и в 3,3 раза соответственно превышало показатель контроля ($p < 0,05$), с высокой вероятностью отягощенности по материнской линии (в 50% в обеих группах). Этот факт подтверждает семейный характер патологии, что соответствует данным литературы [4, 5].

Кроме того, обнаружено, что отягощенность по другим видам эндокринной патологии, онкопатологии, болезням системы кровообращения значительно чаще встречаются в группах пациенток с ожирением, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Психопатологическая наследственность была отягощена у 43,3% пациенток I группы и 32,5% пациенток II группы, что было в 3,6 и 2,7 раза соответственно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в структуре психической патологии родственников обследуемых в обеих группах преобладали хронический алкоголизм – у 33,3% пациенток I группы и 20% – II группы и аффективные расстройства – у 16,7% в I группе и 12,5% – II группы.

Изучение перинатального периода выявило более частую его патологию в исследуемых группах, чем в группе контроля, что согласуется с данными литературы [6]. Суммарная патология беременности и родов была выявлена у 83,3% матерей I группы и 85% матерей II группы, что в процентном соотношении было практически равнозначно и в 4 раза превышало показатели группы контроля (20%) ($p < 0,05$). В обеих группах пациенток с ожирением наиболее частыми осложнениями беременности были гестоз (в 45,5% случаев в I группе и 40% – во II группе) и угроза прерывания беременности (в 23,3% случаев в I группе и 20% – во II группе).

Пациентки с ожирением чаще рождались путем кесарева сечения, чем здоровые подростки (в 2,4 раза и 2,3 раза чаще, чем в группе контроля) ($p < 0,05$).

У 7,8% девочек I группы была диагностирована внутриутробная гипоксия, 10% родились с обвитием пуповиной и признаками асфиксии. Во II группе внутриутробная гипоксия была диагностирована у 5% пациенток, 5% родились с обвитием пуповиной вокруг шеи и признаками асфиксии. В контрольной группе таких случаев не отмечено.

Уровень заболеваемости в обеих исследуемых группах был достоверно выше, чем в группе контроля, что соотносится с данными литературы и подтверждает, что высокая частота соматической патологии к началу реализации репродуктивной функции может неблагоприятно сказаться на репродуктивном потенциале [7], в то же время хроническая соматическая патология повышает риск развития пограничных психических состояний [8]. На первый

план выходили детские инфекции без достоверных различий между группами ($p > 0,05$), частые ОРВИ – в 4 раза превышающие уровень группы контроля ($p < 0,05$), болезни органов дыхания и пищеварения.

Оценивая личностные особенности пациенток, мы обнаружили преобладание психастенического (47,8%) и шизоидного радикалов (28,9%) у девочек I группы, в то время, как у пациенток II группы чаще выявлялись гипертимные черты (40%).

Исследование психоэмоционального состояния подростков обследуемых групп выявило высокий уровень депрессии и тревоги у пациенток с ожирением. В I группе преобладала тревожно-субдепрессивная симптоматика (27,8%), несколько реже отмечалась субдепрессивная симптоматика в рамках субдепрессивного (12,2%) и астено-субдепрессивного синдромов (13,3%). Во II группе преобладал астено-субдепрессивный синдром (10%), субдепрессивный и тревожно-субдепрессивный встречались реже – в 2,5%.

Клинические признаки депрессии подтверждались при проведении психометрического шкалирования. По шкале HDRS депрессия выявлялась у 65,6% девочек I группы, по шкале HADS – у 67,9%. При оценке уровня тревоги по шкале HARS было выявлено, что средние показатели I группы выходили за пределы нормативов, у 68,9% пациенток I группы были диагностированы симптомы тревоги. По шкале HADS тревога выявлялась у 72,2% подростков I группы.

Во II группе по шкале HDRS лишь у 10% девочек было диагностировано легкое депрессивное расстройство, по шкале HADS у 7,5% пациенток была диагностирована субклинически выраженная депрессия. По шкалам тревоги (HARS и HADS) у 15% были диагностированы симптомы тревоги.

Нами было замечено, что социальная адаптация девочек напрямую зависела от возраста начала избыточной прибавки массы тела. Более ранний набор веса (дошкольный и младший школьный возраст) снижал адаптационные возможности пациенток, препятствовал формированию нормальной самооценки и полноценного круга общения и раньше приводил к нарушению эмоционального статуса. Однако у девочек с набором веса в пубертате сила эмоциональных переживаний была более выражена, эти пациентки были угрожаемы по развитию суицидальных мыслей. 11 пациенток из I группы с пубертатным набором веса отмечали, что у них хотя бы раз возникали суицидальные мысли, 6 из них отмечали их неоднократный характер. В I группе подростков с дошкольным периодом набора веса и во II группе суицидальные мысли пациентками отрицались.

В результате исследования установлено, что частота психопатологических расстройств в I группе достоверно превышала таковую во II группе. Вероятно, в развитии психопатологических нару-

шений и общей стрессоустойчивости играет роль превалирующий радикал личности и возраст начала избыточной прибавки массы тела, так в I группе мы обнаружили преобладание психастенического и шизоидного радикалов, в то время как у пациенток II группы чаще выявлялись гипертимные черты. Преморбидные особенности девочек I группы в случае раннего набора веса предрасполагали к более быстрому нарушению эмоционального статуса и существенному снижению социальной адаптации, в то же время определяли силу эмоциональных переживаний в случае набора веса в наиболее уязвимый период – период пубертата. Кроме того, более частое развитие психопатологических нарушений при сочетании ожирения с нарушением менструального цикла свидетельствует, вероятно, о более глубоких нейроэндокринных нарушениях у пациенток этой группы, затрагивающих как репродуктивную функцию, так и эмоциональную сферу.

ВЫВОДЫ

1. Факторами биологической предрасположенности формирования психопатологических нарушений у пациенток с ожирением являются наследственная отягощенность хроническим алкоголизмом и аффективными расстройствами, соматическая отягощенность ожирением и отягощенным акушерским анамнезом.

2. В развитии психопатологических симптомов у девочек-подростков с ожирением основную роль играют личностные особенности пациенток и возраст избыточной прибавки массы тела.

3. Состояние эмоционального неблагополучия вызывает нейрогормональный сбой и приводит к нарушению менструального цикла пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013;7:177.

2. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220-229.

3. Чернышова Н.В. Психоэмоциональные нарушения у детей с ожирением. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2014;4(5):646.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2004;1:3-9.

5. Солнцева А.В. Семейные и индивидуальные факторы риска, ассоциированные с ранним развитием детского ожирения. *Украинский журнал детской эндокринологии.* 2014;1:15-21.

6. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В., Батулин В.И., Торопова Е.А. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков. *Ожирение и метаболизм.* 2013;1(34):18-21.

7. Рамазанова М.А. Репродуктивный потенциал девочек-подростков, проживающих в сельской местности Дагестана: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2009.

8. Филиппова Е.А. Пограничные психические расстройства у учащихся средних и старших классов общеобразовательной школы (клинико-диагностические и терапевтические аспекты): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010.

УДК: 618.11-053.612.621.31

ДИСМЕННОРЕЯ У ПОДРОСТКОВ – ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

В. О. Андреева, В. А. Линде, А. В. Аперян*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации***Адрес переписки:** 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.**E-mail:** vandreyeva@mail.ru

Нарушение паритетных взаимоотношений в системе sFAS-sFASL со смещением конечного эффекта в сторону блокирования апоптоза, а также дефицит факторов апоптоза, как на этапе инициации (ФНО- α , sFASL), так и в эффекторной фазе (каспаза-8), может иметь патогенетическое значение в формировании ранней репродуктивной патологии, проявляющейся в виде дисменореи. Проведено изучение влияния низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов и дидрогестерона на динамику сывороточного содержания маркеров апоптоза. Применение комбинированных оральных контрацептивов позволило достичь клинической эффективности лечения – уменьшения интенсивности болевого синдрома, снижения объема и длительности менструальной кровопотери. Сохранился некорректируемый дефект эффекторного этапа, обусловленный низким уровнем каспазы-8, что, вероятно, в дальнейшем может приводить к прогрессированию пролиферации. Применение дидрогестерона вызвало увеличение сывороточного уровня каспазы-8, что указывало на тенденцию к нормализации эффекторного этапа апоптоза и большую эффективность терапии.

Ключевые слова: девочки-подростки, апоптоз, дисменорея, дидрогестерон, комбинированные оральные контрацептивы.

DYSMENORRHEA IN ADOLESCENTS – PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT TACTICS

V. O. Andreeva, V. A. Linde, A. V. Aperyán*Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation*

Violation of parity relations in the system of sFAS-offset sFASL final effect toward the blocking of apoptosis, as well as apoptosis factors deficit, both at the stage of initiation (TNF- α , sFASL), and in effector phase (caspase-8) may have a pathogenetic importance in shaping early reproductive pathology manifested as dysmenorrhea. Study of influence of low dose combined oral contraceptives and didrogesteron on the dynamics of serum apoptosis marker content. Application of combined oral contraceptives allowed to achieve clinical effectiveness of treatment is to reduce the intensity of the pain, reduce the amount and duration of menstrual blood loss. Saved low levels of caspase-8, which is probably in the future can lead to progression of cell proliferation. Application of didrogesteron caused an increase in serum levels of caspase-8, which indicates that the trend towards normalization of apoptosis effector phase and more effective therapy.

Keywords: teenager girls, apoptosis, dysmenorrhea, didrogesteron, combined oral contraceptives.

Дисменорея – это пароксизмальный болевой синдром, сопутствующий или предшествующий менструации, сопровождающийся комплексом психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов. Первичная дисменорея не связана с органической патологией малого таза, развивается спустя некоторое время после менархе, достигая своего пика к 5 году, сохраняется до 20-24 лет, а исчезает после родов либо постепенно уменьшается с течением времени у женщин старше 25 лет [1]. При вторичной дисменорее боли являются следствием каких-либо заболеваний органов малого таза: эндометриоз, воспалительные заболевания внутренних половых органов, кисты яичников, пороки развития матки и влагалища, миома матки и т.д.

Chanetal W.Y. в 1978-1984 гг. проводил исследование содержания простагландина F 2α (ПГФ 2α) в эндометрии пациенток, страдающих дисменореей, и у здоровых женщин – выявлено 4-кратное его повышение, а также увеличение соотношения ПГФ 2α /

ПГЕ 2 у пациенток с дисменореей [2]. Синтез простагландинов зависит от содержания в эндометрии эстрадиола (E_2) и прогестерона (Pg), а также от их соотношения. В эксперименте показано, что максимальный уровень секреции ПГФ 2α наблюдается в присутствии E_2 в количестве 0,3 нг/мл и Pg – 10 нг/мл [2]. Очевидно, что высокая концентрация Pg в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи.

Дисменорея у подростков является дебютом и ключевым проявлением эндометриоза, приводящего к бесплодию и стойкой утрате трудоспособности. Всемирной ассоциацией эндометриоза составлен регистр из 4000 пациенток, которые ретроспективно отметили появление симптомов эндометриоза в подростковом периоде и длительный диагностический путь до постановки диагноза. «Золотой стандарт» – диагностическая лапароскопия – обычно проводится через 9-10 лет от первичного обращения и только

при неэффективности различных терапевтических воздействий [3].

Обычно в арсенал лечебных средств входят нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены, антибиотики, ингибиторы фибринолиза, психотерапия, физиотерапия и различные комбинации перечисленных методов лечения. Трудность постановки диагноза, в первую очередь, связана с отсутствием диагностических маркеров эндометриоза, определяемых в крови. Исследования последних лет доказывают важную роль нарушения равновесия системных процессов пролиферации и апоптоза в патогенезе эндометриоза, аномальных маточных кровотечений и дисменореи у подростков.

Апоптоз в клетках у млекопитающих реализуется двумя разными, но перекрещивающимися сигнальными путями – внешним и внутренним [4]. Иницирующими триггерами первого пути являются «рецепторы смерти», входящие в состав семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и включающие Fas (CD95), его лиганд – FasL, TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) – апоптозиндуцирующий лиганд из семейства ФНО и его рецепторы – TRAIL-R1 и -R2. Связывание рецепторов смерти активирует каспазу-8, которая напрямую активирует эффекторные каспазы [5].

Известно, что клеточный гомеостаз эндометрия поддерживается апоптозом стареющих клеток и их элиминацией из функционального слоя в поздней секреторной и менструальной фазах цикла [6]. Относительное усиление пролиферации за счет подавления апоптоза в эндометрии создает благоприятные условия для развития и персистенции функционально и морфологически несовершенного эндометрия, что лежит в основе патогенеза гиперпластических процессов, аномальных маточных кровотечений и дисменореи.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является основным медиатором апоптоза, воспаления и иммунного ответа. ФНО- α реализует свои эффекты либо в качестве мембраносвязанной формы, или после отщепления от клеточной мембраны с помощью металлопротеиназы в качестве растворимого гомотримера с молекулярной массой 51 kDa (sTNF- α) [7]. Известные биологические эффекты и циклично-зависимая экспрессия ФНО- α в эндометрии позволяют предположить его непосредственное участие в процессах отторжения эндометрия и менструальном кровотечении.

Эффекты ФНО- α реализуются через рецепторы двух типов: TNFR1 (p55) и TNFR2 (p75). Изначально рецепторы синтезируются в виде мембраносвязанных форм с последующим отщеплением с поверхности клеток посредством протеолиза, превращаясь в растворимые формы, взаимодействующие с ФНО- α так же, как и мембраносвязанные. Данный процесс

происходит непрерывно, уровни растворимых форм увеличиваются при различных патологических процессах, а также после стимуляции ФНО- α [8]. Комплекс растворимого рецептора и лиганда блокирует соответствующие биологические эффекты ФНО- α . Следовательно, растворимые рецепторы ингибируют ФНО- α даже при нормальной его концентрации [9].

Один из механизмов апоптоза реализуется через систему Fas (CD95)/Fas-лиганд (FasL). Среди маркеров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор CD95 (Fas), по содержанию которого судят об активации и готовности клеток к Fas-индуцированному апоптозу [10]. В данном процессе решающая роль принадлежит также системе лигандов, основных индукторов сигнала к запуску апоптоза, а также системе каспаз, отвечающих за эффекторное звено клеточной гибели. Через несколько часов от начала синтеза FasL в клетке начинаются необратимые изменения, приводящие к ее естественной гибели. При связывании Fas с FasL (или моноклональными антителами к Fas) происходит олигомеризация цитоплазматических белков, в результате чего активируется апоптозоспецифическая протеаза (каспаза-8), что приводит к запуску апоптоза в клетке [10].

FasL, связанный с мембраной, под действием металлопротеиназы превращается в растворимую форму. Механизмы регулирующего действия растворимых форм Fas (Fas) в организме могут быть различными и еще до конца не изучены. Считается, что растворимые формы блокируют связывание мембранной формы Fas с FasL за счет взаимодействия с sFasL в кровотоке [10]. Уровень растворимых форм sFas и sFasL может отражать активность процессов апоптоза в тканях [10].

Механизмы регуляции апоптоза многообразны и могут действовать на различных уровнях. Сигналом к апоптозу может служить взаимодействие молекул Fas (CD95)-FasL или ФНО- α с его рецептором (ФНО α R), в результате чего активируется апоптозоспецифическая протеаза (каспаза-8), что приводит к запуску апоптоза в клетке [11].

Каспаза-8 играет важную роль при всех заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза, в первую очередь, в развитии злокачественных опухолей и других неопластических процессов, к которым относятся эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия. Данный показатель является наиболее объективным для оценки активности эффекторной фазы апоптоза. Снижение уровня каспазы-8 свидетельствует о дефекте апоптоза.

Экспрессия генов, контролирующих апоптоз, регулируется стероидными гормонами. Ингибирует процессы апоптоза дефицит прогестерона, обусловленный ановуляцией, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении. Поэтому патогенетически оправданным вариантом лечения дис-

менорее является гормонотерапия. Исследованиями установлено, что симптомы дисменореи исчезают в результате ингибирования овуляции. КОК подавляют овуляцию и рост эндометрия, уменьшают объем менструальной крови, снижают уровень простагландинов с последующим уменьшением внутриматочного давления и нормализацией сократительной активности матки. Под влиянием прогестерона снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее действие прогестерона на сократительную активность миометрия обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы.

Целью исследования явилась оптимизация тактики ведения подростков с дисменореей на основании изучения патогенетической роли нарушений системной продукции маркеров апоптоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами исследованы ФНО- α , его рецепторы – ФНО RI, ФНО RII, система sFas-sFasL и каспаза-8, которые определялись методом иммуноферментного

анализа в сыворотке крови с использованием тест-систем Bender MedSystems (Австрия). Объект исследования – 73 девочки-подростка, обратившихся по поводу дисменореи и обильных менструаций (I группа). В группу контроля вошли 20 здоровых девочек-подростков. Группы были полностью сопоставимы по возрасту и индексу массы тела.

Для обработки статистических данных использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0. Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов выявил снижение уровней как ингибитора апоптоза – sFas, так и его индуктора – sFasL – у пациенток с дисменореей по сравнению с девочками из группы контроля – в 1,23 и 2,02 раза соответственно ($p<0,05$) (табл. 1).

Снижение сывороточного содержания маркеров Fas-опосредованного апоптоза указывает на ослабление индукции апоптоза и отражает участие этих факторов в патогенезе дисменореи.

Таблица 1

Содержание сывороточных маркеров апоптоза у пациенток с дисменореей и у здоровых девочек-подростков

	I группа (n=73)	Контроль (n=20)
sFas (пг/мл)	414,5 (494,43; 306,85) ^{1•}	509,5 (624,5; 450,9)
sFasL (нг/мл)	0,06 (0,11; 0,03) •	0,13 (0,18; 0,1)
sFas/sFasL ²	5,5 (17,41; 3,36)	4,3 (6,5; 3,1)
Каспаза-8 (нг/мл)	0,07 (0,091; 0,053) •	0,21 (0,4; 0,1)
ФНО- α (пг/мл)	1,82 (2,7; 1,2) •	5,9 (7,7; 3,3)
p55 (нг/мл)	2,05 (2,44; 1,81) •	1,74 (1,9; 1,44)
p75 (нг/мл)	5,67 (6,34; 4,0)	4,84 (6,35; 4,5)
ФНО- α /p55	0,87 (1,31; 0,61) •	2,9 (5,3; 1,8)

Примечание: ¹ – Данные в исследуемых группах даны в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%); ² – для расчета индекса значения sFas из пг/мл переведены в нг/мл; • – статистически обоснованные различия ($p<0,05$) с показателями контрольной группы девочек-подростков.

С одной стороны, низкие значения ингибитора апоптоза – растворимого sFasL – косвенно указывают на активность этапа индукции Fas-опосредованного апоптоза за счет ослабления ингибирующих влияний со стороны sFas. С другой стороны, продукция растворимых форм индуктора апоптоза – sFasL – также была снижена (табл. 1).

Учитывая оппортунистические взаимоотношения sFas и sFasL, представлялось значимым найти показатель для оценки конечного эффекта их разнонаправленного действия. Мы пришли к выводу о том, что соотношение ингибитора/индуктора апоптоза позволяет оценить активность апоптоза, а динамика этого показателя указывает на эффективность/неэффективность проводимой терапии.

В I группе показатель sFas/sFasL был в 1,27 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что указывало на снижение активности апоптоза у девочек с дисменореей на системном уровне (табл. 1).

Несмотря на то, что сывороточное содержание обоих рассматриваемых маркеров у пациенток с дисменореей было ниже, чем у здоровых девочек, величина индекса sFas/sFasL превышала показатель группы контроля. Это отражало превалирование процессов ингибирования апоптоза над его индукцией.

Каспаза-8 является инициаторным фрагментом каспазного каскада индукции апоптоза. Снижение уровня данного показателя предисменореей – в 3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) – свидетельствовало о слабой инициации эффекторного этапа апоптоза, что может способствовать утяжелению, сочетанности и хронизации расстройств менструального цикла и впоследствии приводить к формированию пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы.

У пациенток I группы выявлено снижение сывороточного уровня ФНО- α в 3,26 раза относительно значений группы контроля, причиной которого может быть возрастание содержания sFNOR1 – в 1,2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл. 1). Учитывая повышенный уровень p55, имеющего цитоплазматический «доминант» (домен гибели), можно предположить, что у пациенток I группы растворимые рецепторы p55 оказывали ингибирующий эффект на активность ФНО- α в индукции апоптоза. Уровень sTNFRII (p75) не различался во всех исследуемых группах пациенток.

Соотношение ФНО- α и sFNOR1, определяющее окончательный эффект комплекса лиганд-рецептор [10], было снижено в 3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 1). Функциональное значение комплекса растворимого лиганда и рецептора в плазме заключается в блокировании соответствующего биологического эффекта ФНО- α и конкуренции с нерастворимыми рецепторами на поверхности клеток [12]. Следо-

вательно, можно думать о том, что у пациенток I группы влияние ФНО- α на индукцию апоптоза было блокировано комплексом растворимого рецептора и лиганда.

Мы провели изучение влияния низкодозированных КОК и дидрогестерона на динамику сывороточного содержания одного из маркеров апоптоза – каспазы-8. Препарат, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, в режиме непрерывного 72-дневного приема применялся у 36 пациенток I группы (IA подгруппа), остальные 37 подростков получали дидрогестерон в суточной дозе 20 мг с 11 по 25 дни 3-х менструальных циклов (IB подгруппа), после чего в каждой подгруппе вновь исследованы маркеры апоптоза. Разделение на группы проводилось «слепым» методом.

Выбор КОК сделан на основании высокой селективности прогестагенного компонента. Дезогестрел – гестаген III поколения, ассоциируется с отсутствием неблагоприятных метаболических воздействий, прежде всего, на углеводный и липидный обмен. Комбинация характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и хорошей переносимостью.

Дидрогестерон является гормонально-активным неандрогенным стероидом, который по своей структуре близок к натуральному прогестерону и является его ретроизомером, но не обладает эстрогенной, андрогенной и термогенной активностью. Дидрогестерон включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, указан в стандартах оказания специализированной медицинской помощи детям с дисменореей.

Анализ динамики сывороточного содержания каспазы-8 у пациенток IA подгруппы через 3 месяца от начала лечения выявил увеличение данного показателя в 1,3 раза по сравнению с базальным уровнем ($p < 0,05$), но при этом его значения оставались сниженными относительно группы контроля в 2,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Сывороточное содержание апоптозспецифической протеазы (каспазы-8) у пациенток с дисменореей (IA и IB подгруппы) в динамике лечения и в группе контроля

Каспаза-8 (нг/мл)	IA подгруппа (n=36)	IB подгруппа (n=37)	Контроль (n=20)
1 визит	0,07 (0,09; 0,05) •	0,08 (0,1; 0,04) •	0,21 (0,39; 0,094)
2 визит	0,09 (0,13; 0,06) ▽.*	0,18 (0,3; 0,09) ◇	

Примечание: • – статистически обоснованные различия ($p < 0,05$) с показателями контрольной группы девочек-подростков; ▽ – в подгруппе IA различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к соответствующим показателям до лечения; ◇ – в подгруппе IB различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к соответствующим показателям до лечения; * – статистически обоснованные различия показателей IA и IB групп при 2 визите ($p < 0,05$).

Влияние дидрогестерона было более значимым – уровень каспазы-8 увеличился в 2,3 раза по сравнению с показателями 1 визита ($p < 0,05$) и статистически обоснованно не различался с показателями контроля (табл. 2). Сравнение показателей обеих групп установило, что при 2 визите значения каспазы-8 IB подгруппы были выше, чем в IA подгруппе, в 2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Следовательно, 3-месячный прием КОК не влиял на выявленный при 1 визите пациентки дефицит сывороточного уровня каспазы-8, что свидетельствовало о некорректируемом КОК дефекте эффекторного этапа апоптоза.

Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестагенов может быть индукция активности апоптоза, что подтверждено результатами нашего исследования.

Применение КОК позволило достичь клинической эффективности лечения – уменьшения интенсивности болевого синдрома, снижения объема и длительности менструальной кровопотери, уменьшения толщины М-эхо, что обусловлено стабилизацией уровня половых гормонов. Несмотря на достигнутую клиническую эффективность, сохранялся некорректируемый дефект эффекторного этапа, обусловленный низким уровнем каспазы-8, что, вероятно, в дальнейшем может приводить к прогрессированию пролиферации.

Применение дидрогестерона также привело к снижению интенсивности болей и менструальной кровопотери, как и в IA подгруппе. При этом отмечено увеличение сывороточного уровня каспазы-8, что указывало на тенденцию к нормализации эффекторного этапа апоптоза и эффективность терапии.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение паритетных взаимоотношений в системе sFAS-sFASL со смещением конечного эффекта в сторону блокирования апоптоза, а также дефицит факторов апоптоза, как на этапе инициации (ФНО- α , sFASL), так и в эффекторной фазе (каспаза-8), может иметь патогенетическое значение в формировании ранней репродуктивной патологии, проявляющейся в виде дисменореи.

2. Применение дидрогестерона в лечении девочек-подростков с дисменореей является патогенетически обоснованным, приводящим к индукции активности апоптоза и нормализации его эффекторного этапа, что подтверждено результатами нашего исследования.

3. Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболевания, улучшению

дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джобова Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б., Доброхотова Ю.Э. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология*. 2014;11:23-28.

2. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrheal with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135:102.

3. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2026-2031.

4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп; 2005.

5. Maniati E, Potter P, Rogers NJ, Morley BJ. Control of apoptosis in autoimmunity. *J Pathol*. 2008;214:190-198.

6. Shikone T, Kokawa K, Yamoto M, Nakano R. Apoptosis of the human ovary and uterine endometrium during the menstrual cycle. *Hormone Res*. 1997;48(1):27-34.

7. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*. 2009;30(2):111-123.

8. Кирковский Л.В., Акалович С.Т., Чалый Ю.В., Кирковский В.В. Роль интерлейкина-8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции. *Медицинский журнал*. 2008;3:8-12.

9. Миноченко Ю.В., Зима А.П., Пигузова Е.А., Козырева В.С., Килина О.В., Наследникова И.О., Белоконь В.Т. Механизмы изменения продукции фактора некроза опухолей при персистенции вируса гепатита «С». Материалы VI конгресса молодых ученых и специалистов; 2005 Май 19-20; Томск: СибГМУ; 2005.

10. Орлова О.В., Олефиренко Г.А., Шевченко О.П. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза (sFas/sFasL) при сердечной недостаточности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;9:81-82.

11. Boroumand-Noughabi S, Sima HR, Ghaffarzadehgan K, Jafarzadeh M, Raziee HR, Hosseinezhad H, Moaven O, Rajabi-Mashhadi MT, Azarian AA, Mashhadinejad M, Tavakkol-Afshari J. Soluble Fas might serve as a diagnostic tool for gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10(1):275.

12. Burger RA, Darcy KM, DiSaia PJ, Monk BJ, Grosen EA, Gatanaga T. Association between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors / CA 125 and disease progression in patients with epithelial ovarian malignancy. *Cancer*. 2004;101:106-115.

УДК: 618-019

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

И. Г. Арндт, Ю. А. Петров

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: arndtigor@yandex.ru

Проведена оценка приемлемости и эффективности подкожного контрацептива, содержащего этоногестрел. Выполнено сравнение характера кровянистых выделений, побочных эффектов и уровня удовлетворенности между женщинами в послеродовом периоде и женщинами репродуктивного периода (отсутствие беременности в течение последних 2-х лет и более), применявшими в качестве контрацепции импланон НКСТ. Нарушение менструального цикла отмечалось в обеих группах. Несмотря на побочные эффекты, большинство женщин обеих групп устраивает этот метод контрацепции (в I группе – 33 (91,6%), во II группе – 25 (83,3%)). Нарушения менструального цикла не влияют на удовлетворенность женщин данным методом контрацепции.

Ключевые слова: импланон, этоногестрел, пролонгированная контрацепция.

CLINICAL ASPECTS OF USE OF SUBCUTANEOUS HORMONAL CONTRACEPTIVES

I. G. Arndt, Y. A. Petrov

Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

Evaluated the acceptability and effectiveness of subcutaneous contraceptive containing etonogestrel. The comparison of the character of vaginal bleeding, side effects and level of satisfaction between women in the postpartum period and in women of reproductive period (no pregnancy within the last 2 years or more) used as a contraceptive implanon NXT. The menstrual cycle was noted in both groups. Despite side effects, most women in both groups are satisfied with this contraceptive method (in group I – 33 (91,6%), in group II – 25 (83,3%)). Menstrual disorders do not affect women more comfortable with this method of contraception.

Key words: implanon, etonogestrel, prolonged contraception.

Разработка и внедрение методов сохранения репродуктивного здоровья женщины, в том числе методов контрацепции, признаны приоритетным направлением современной медицины, и это направление постоянно развивается во всем мире. Общеизвестно, что среди многочисленных методов контрацепции наиболее эффективным и приемлемым методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция.

В настоящее время прогресс в области гормональной контрацепции привел к созданию не только ряда пероральных средств, но и принципиально новых – гормональных рилизинг-систем пролонгированного действия с различными способами введения (подкожный, влагалищный, внутриматочный), что существенно расширило возможности контрацепции.

Подкожные имплантаты признаны Всемирной организацией здравоохранения наиболее эффективными и безопасными методами контрацепции [1]. Индекс Перля при их применении составляет 0,05 [2].

Подкожный имплантат, содержащий этоногестрел – это высокоэффективный и длительно действующий контрацептив, не требующий ежедневного, еженедельного или ежемесячного приема. Его эффективность не зависит от правильности при-

менения женщиной. Механизм действия – это полное подавление овуляции, повышение вязкости цервикальной слизи, атрофия эндометрия [3]. Имплантат устанавливается на три года, после чего удаляется или меняется. Удаление контрацептива проводят после местного обезболивания путем небольшого разреза кожи (2-3 мм) над дистальным кольцом капсулы. При необходимости продолжения использования подкожной контрацепции на месте удаленного имплантата сразу устанавливается другой [4].

Всем чисто прогестагенным контрацептивам свойственны нерегулярные кровянистые выделения [5]. Патогенез обусловлен изменением эндометрия: уменьшением количества эстрогенных рецепторов, нарушением активности матриксных металлопротеаз, сосудистого эндотелиального фактора ангиогенеза. Прогестагены оказывают спазмолитическое и антикоагулянтное действие, что приводит к вазодилатации спиральных артерий и ухудшению процесса тромбообразования [6]. Все изменения эндометрия на фоне пролонгированной чисто прогестагенной контрацепции направлены на защиту эндометрия от пролиферативных процессов и не являются признаком заболевания [7].

Цель исследования – оценить эффективность и приемлемость подкожного контрацептива, содержа-

шего этоногестрел, сравнить характер кровянистых выделений, побочные эффекты и уровень удовлетворенности между женщинами в послеродовом периоде и женщинами репродуктивного периода (отсутствие беременности в течение последних 2-х лет и более), применявшими в качестве контрацепции подкожный контрацептив, содержащий этоногестрел.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее время в России зарегистрировано два подкожных имплантата: импланон и импланон НКСТ. Их отличие в 15 мг сульфата бария, который содержит импланон НКСТ, делающих его рентгеноконтрастным. В исследовании был использован импланон НКСТ. Препарат импланон НКСТ является длительно действующим гормональным контрацептивом, содержащий этоногестрел 68 мг. Имплантат устанавливается на 3 года. Введение препарата импланон НКСТ проводилось в асептических условиях и только врачом, владеющим этой методикой. Препарат вводился с внутренней (медиальной) стороны плеча (недоминирующей руки) приблизительно на 8-10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости после введения подкожно вдоль «канала введения» 2 мл лидокаина (1%). Женщины были проинформированы о возможности его удаления в любое время.

Перспективное исследование было проведено у 66 женщин, которые были поделены на 2 группы. В I группу вошли 36 женщины, которые в послеродовом периоде на 28 день после родов установили импланон НКСТ. Во вторую группу вошли 30 женщин, которые также установили импланон НКСТ (на второй день менструального цикла), но у них отсутствовала беременность в течение последних 2-х лет и более. Результаты исследования оценивались через 6 месяцев от даты установки имплантата.

В I группе возраст женщин, использовавших импланон, был следующим: 20-24 года – 6 (16,6%), 25-29 лет – 8 (22,2%), 30-34 лет – 11 (30,5%), 35-39 лет – 8 (22,2%), 40-44 года – 3 (8,3%). Из них первородящих было 9 (25%), повторнородящих – 15 (41,6%), многорожавших – 12 (33,3%). Исследования показали, что среди экстрагенитальных заболеваний ожирение I степени было у 6 женщин (16,6%), хронический гастрит – у 3 женщин, что составляет 8,3%, увеличение щитовидной железы I степени установлено у 4 пациенток (11,1%), хронический пиелонефрит имел место у 8 (22,2%). Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: хронические воспалительные заболевания придатков матки – у 24 (66,6%), эрозия шейки матки – у 6 (16,6%), нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи имели 4 пациентки (11,1%), опухоли матки и придатков – 10 (27,7%). Изучение контрацептивного анамнеза показало, что не использовали методы контрацепции 10 (25,5%) женщин, среди использовавших в прошлом внутриматочные

контрацептивы имели 11 (46,8%), комбинированные оральные контрацептивы принимали 8 (17%), презерватив использовали 7 (17,0%). Среди исследуемых пациенток установлены следующие репродуктивные цели: желание удлинить интервал перед следующими планируемыми родами – 24 пациентки (66,6%), решили прекратить деторождение, но отказались от стерилизации и других разновидностей гормональной контрацепции 12 женщин (33,3%).

Характер кровянистых выделений в этой группе: нарушение менструального цикла по типу аменореи – 3 (8,3%); нарушение менструального цикла по типу полименореи – 2 (5,5%); нерегулярный менструальный цикл (с задержками) – 4 (11,1%); нарушение менструального цикла по типу метроррагии – 2 (5,5%).

Побочные эффекты в I группе: нагрубание молочных желез (не выявлено), увеличение массы тела не отмечалось, головная боль – 1 (3,1%).

Во II группе возраст женщин, использовавших импланон, был следующим: 20-24 года – 4 (13,3%), 25-29 лет – 6 (20%), 30-34 лет – 8 (26,6%), 35-39 лет – 4 (13,3%), 40-44 года – 8 (26,6%). Из них первородящих было 6 (20%), повторнородящих – 8 (26,6%), многорожавших – 12 (40%), нерожавших – 4 (13,3%). Исследования показали, что среди экстрагенитальных заболеваний ожирение I степени было у 5 женщин (16,6%), хронический гастрит – у 4 женщин, что составляет 13,3%, хронический пиелонефрит имел место у 6 (20%), хроническая артериальная гипертензия – у 1 (3,3%). Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: хронические воспалительные заболевания придатков матки – у 17 (56,6%), эрозия шейки матки – у 4 (13,3%), нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи имели 5 пациенток (16,6%), опухоли матки и придатков – 8 (26,6%). Изучение контрацептивного анамнеза показало, что не использовали методы контрацепции 5 (16,6%) женщин, среди использовавших в прошлом внутриматочные спирали имели 8 (26,6%), комбинированные оральные контрацептивы принимали 9 (30%), презерватив использовали 7 (23,3%). Среди исследуемых пациенток установлены следующие репродуктивные цели: желание удлинить интервал перед следующими планируемыми родами – у 24 пациенток (80%), решили прекратить деторождение, но отказались от стерилизации и других разновидностей гормональной контрацепции 6 (20%) женщин.

Характер кровянистых выделений у II группы: нарушение менструального цикла по типу аменореи – 2 (6,6%); нарушение менструального цикла по типу полименореи – 1 (3,3%); нерегулярный менструальный цикл (с задержками) – 2 (6,6%); нарушение менструального цикла по типу метроррагии – не было выявлено. Побочные эффекты в этой группе: нагрубание молочных желез – 1 (3,3%), увеличение массы тела – 2 (6,6%), головная боль – 3 (10%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Между этими двумя группами не было различия в возрасте, в индексе массы тела и паритете. Среди экстрагенитальных заболеваний в I и во II группах превалировал хронический пиелонефрит: 8 (22,2%) и 6 (20%) соответственно. Из гинекологических заболеваний доминировали воспалительные заболевания матки и придатков: 24 (66,6%) и 17 (56,6%) соответственно. Большинство женщин в I группе как предыдущий метод контрацепции использовали внутриматочные спирали – 11 (46,8%), во второй группе большинство женщин принимали комбинированные оральные контрацептивы – 9 (30%).

Нарушение менструального цикла отмечалось в обеих группах. Наиболее часто в I группе наблюдался нерегулярный менструальный цикл (с задержками) – 4 (11,1%), на втором месте фиксировалось нарушение менструального цикла по типу полименореи – 2 (5,5%) и метроррагии – 2 (5,5%), что не приводило к отказу от применения данного метода контрацепции. Наиболее часто во II группе наблюдались нерегулярный менструальный цикл (с задержками) – 2 (6,6%) и аменореи – 2 (6,6%), что также не приводило к отказу от применения данного метода контрацепции. Из побочных эффектов в 2-х группах наиболее часто отмечалась головная боль – 1 (3,1%) и 3 (10%) соответственно, с увеличением времени от установки побочных эффекты уменьшались.

Удовлетворенность данным методом контрацепции оценивалась путем анкетирования женщин, участвовавших в исследовании. Несмотря на побочные эффекты, большинство женщин обеих групп устраивает этот метод контрацепции (в I группе – 33 (91,6%), во II группе – 25 (83,3%)).

ВЫВОДЫ

1. Импланон является высокоэффективным длительным обратимым методом гормональной контрацепции.

2. Побочные эффекты носят незначительный характер и не приводят к отказу от данного метода контрацепции. Нарушения менструального цикла не влияют на удовлетворенность женщин данным методом контрацепции.

3. Импланон является приемлемым и эффективным методом контрацепции для женщин репродуктивного возраста, легко вставляется и может оставаться до 3-х лет. Подкожная гормональная релизинг-система пролонгированного действия импланон значительно расширяет возможности контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. Geneva: WHO; 2009. 125 p.
2. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):1998-2007.
3. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril.* 1998 Apr;69(4):714-721.
4. Implanon (etonogestrel implant). Full Prescribing Information. Oss, The Netherlands: NV Organon (part of Schering-Plough); 2005.
5. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraception. England: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
6. Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, Brenner RM. Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4 Suppl 1:S5.
7. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception.* 2012 Sep;86(3):191-198.

УДК: 618.333-037-07

ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Г. Б. Безнощенко¹, Е. Н. Кравченко¹, Л. В. Куikliна¹, К. П. Кропмаер¹, А. Б. Безнощенко²,
Е. С. Сафонова³

¹Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Городской клинический перинатальный центр

²Департамент труда и социальной защиты населения города Севастополя

³Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская больница №8»

Адрес переписки: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

E-mail: kuklinalara@mail.ru

В структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи задержки развития плода. Патология имеет многофакторную природу, в связи с чем определение факторов риска является необходимым условием разработки эффективных программ её прогнозирования. В исследование было включено 110 беременных с задержкой развития плода (основная группа); группа сравнения состояла из 38 беременных, не имеющих этой патологии. Применялась теорема Байеса; направление и сила связи между явлениями определялись с помощью коэффициента Спирмена, использованы 17 симптомов. Довольно частыми факторами риска задержки роста плода явились анемия, отягощенная наследственность и патология плаценты. Наибольшую информативность получили: патология мочевыводящей системы, отеки с протеинурией и гипертензия, плацентарная недостаточность. Таким образом, байесовская модель оценки вероятности возникновения задержки роста плода может быть использована в клинике в виде компьютерной программы для обработки поступающей информации о беременных с плацентарной недостаточностью. Применение программы позволяет оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц, у которых до появления признаков задержки роста плода определяется риск её формирования.

Ключевые слова: задержка роста плода, прогнозирование.

DELAYED FETAL GROWTH: RISK FACTORS AND PROGNOSIS

G. B. Beznoshchenko¹, E. N. Kravchenko¹, L. V. Kuklina¹, K. P. Kropmaer¹, A. B. Beznoshchenko²,
E. S. Safonova³

¹Department of Obstetrics and Gynecology of postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russian Federation

²Department of Labor and Social Protection of population of Sevastopol

³Municipal Hospital №8, Omsk

In the structure of perinatal losses of about 20% of undiagnosed cases of fetal growth retardation. The pathology is multifactorial, and therefore the determination of risk factors is a prerequisite for the development of effective programs of its forecasting. The study included 110 pregnant women with fetal growth retardation (main group); control group consisted of 38 pregnant women who do not have this disease. The work was performed on the basis of Clinical Perinatal Center of Omsk. Bayes' theorem is applied; the direction and strength of connections between phenomena determined using Spearman's coefficient, used 17 symptoms. Quite often, the risk factors for fetal growth retardation were anemia, burdened genetics and pathology of the placenta. The most informative value received pathology of the urinary system, edema with proteinuria and hypertension, placental insufficiency. Thus Bayes model estimating the probability of occurrence of delayed growth of the fetus can be used in the clinic as a computer program for processing information about the incoming pregnant with placental insufficiency. The use of program allows you to optimize the diagnostic process by identifying individuals who have until signs of fetal growth retardation is determined by the risk of its formation.

Keywords: fetal growth retardation, prognosis.

Задержка роста плода представляет важную проблему не только для современного акушерства, но и для ряда других специальностей, поскольку события, связанные с развитием внутриутробного плода, заявляют о себе спустя десятки лет. В России частота встречаемости задержки роста плода составляет от 2,4 до 17% [1, 2]. Неослабевающий

интерес к этой проблеме со стороны акушеров-гинекологов связан с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью новорожденных, неблагоприятным течением адаптационного периода в первые дни жизни. В структуре перинатальных потерь около 20% составляют нераспознанные случаи задержки роста плода [3]. В связи с этим определение факторов

риска задержки роста плода является необходимым условием разработки эффективных программ её прогнозирования и профилактики.

В практике рассмотрения задач выявления факторов риска и прогнозирования состояния внутриутробного плода в настоящее время используются отдельные математические технологии, в частности – имитационное моделирование, основанное на искусственных нейронных сетях [4, 5]. Математический анализ позволяет выявить связи между системами организма и позволяет прогнозировать развитие осложнений беременности.

Вычисление диагностического коэффициента для каждого из параметров даёт возможность вывести формулу определения группы риска, но не даёт, в то же время, возможности определить, с какой вероятностью патология разовьётся. Для такой классификации случаев применяется матрица апостериорной вероятности развития события, которая четко показывает долю возникновения того или иного состояния у беременной и новорожденного [6–8].

Использование дискриминантного анализа позволяет построить классификационную матрицу, определяющую точность диагностики в каждом классе болезней и вероятность прогноза для плода. В процессе реализации имитационной модели воспроизводится эффект воздействия различных факторов на состояние новорожденного на этапах внутриутробного развития, что даёт возможность получить объективный прогноз соответствующего состояния для принятия оперативных врачебных решений. Может быть проведено также вычислительное прогнозирование акушерской ситуации с выходом на перинатальный период с помощью последовательного анализа Вальда [9, 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 110 беременных с задержкой развития плода (основная группа); группа сравнения состояла из 38 беременных, не имеющих этой патологии. Критериями включения пациенток в основную группу явились: беременность

после 26-28 недель, наличие задержки роста плода, возраст от 18 до 37 лет, согласие на исследование; в группу сравнения – беременность после 26-28 недель без задержки роста плода, возраст от 18 до 37 лет, согласие на исследование. Критериями исключения из обеих групп были: тяжелая экстрагенитальная патология, возраст до 18 и старше 37 лет, острые инфекционные процессы.

Работа выполнялась на базе клинического Перинатального центра г. Омска (главный врач – С.В. Николаев), одобрена комитетом по этике Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Направление и сила связи между явлениями определялись с помощью коэффициента Спирмена, так как распределение явлений чаще было отличным от нормального. Проанализированы медицинские данные с точки зрения их диагностической ценности, т.е. сделана попытка определения признаков и симптомов, имеющих наибольший вес для диагноза и прогноза.

Для оценки вероятности возникновения задержки роста плода при конкретном симптомокомплексе (факторе) применялась теорема Байеса; она же была положена в основу разработки модели диагностики патологии. Используя частоты (табл. 1), вычисляли вероятность задержки роста плода у беременных. Если симптом отсутствовал, при вычислении вместо $P(S|D)$ – апостериорной вероятности задержки роста плода, использовалась величина $[1 - P(S|D)]$. Для упрощения понимания расчетов взяты 17 симптомов, встречающихся у пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обработки материала получены факторы вероятных и прогностически наиболее ценных факторов риска возникновения патологии. Каждый фактор имеет связь с задержкой роста плода, но величина этой связи и прогностическая ценность каждого из них различны.

Таблица 1

Субъективные меры вероятности, шансы и отношения правдоподобия для факторов риска возникновения задержки роста плода

Ранг	Факторы	Основная группа $P(S D1)$	Группа сравнения $P(S D2)$	Шанс для беременных основной группы	Отношение правдоподобия $L(D1 S)$
1	Артериальная гипертензия	0,48	0,29	1,930	1,664
2	Отеки и протеинурия	0,43	0,32	1,746	1,353
3	Рецидивы угрозы прерывания	0,13	0,10	0,149	1,300
4	Вредные привычки	0,14	0,11	0,158	1,295
5	Нарушение плодово-плацентарного кровотока	0,58	0,45	1,381	1,289

Продолжение таблицы 1

Ранг	Факторы	Основная группа P(S D1)	Группа сравнения P(S D2)	Шанс для беременных основной группы	Отношение правдоподобия L(D1 S)
6	Нарушение маточного кровотока	0,13	0,10	0,146	1,273
7	Инфекции	0,36	0,29	0,571	1,256
8	Плацентарная недостаточность	0,55	0,47	1,245	1,171
9	Отягощенная по ЗРП наследственность	0,62	0,54	1,632	1,148
10	Неоднородность структуры плаценты	0,61	0,54	1,558	1,128
11	Многоводие	0,35	0,32	0,549	1,108
12	Комбинированные оральные контрацептивы до беременности	0,28	0,26	0,389	1,011
13	Гинекологические заболевания	0,24	0,23	0,316	1,043
14	Железодефицитная анемия до беременности	0,70	0,70	2,333	1,000
15	Первая беременность	0,25	0,26	0,325	0,933
16	Дисплазия соединительной ткани	0,33	0,37	0,486	0,888
17	Патология мочевыделительной системы до беременности	0,55	0,63	1,200	0,864

Правдоподобие гипотезы основного диагноза представляет собой вероятность действительного наблюдения определенных конкретных симптомов. Член $P(S|D)$, по сути дела, есть правдоподобие. Теорема Байеса свидетельствует о том, что конечная вероятность гипотезы $P(D|S)$ (вероятности наличия задержки роста плода при конкретном симптомокомплексе) пропорциональна ее начальной вероятности $P(D)$, помноженной на правдоподобие $P(S|D)$.

Наиболее важную информацию при вычислениях по формуле Байеса несет отношение двух правдоподобий. Эта величина характеризует выраженность и специфичность симптома для данного заболевания, т.е. информативность. При $L < 1$ анализируемый симптом (признак) скорее нехарактерен для данного заболевания, чем характерен. Важно и то, что умножение величин $P(S|D1)$ и $P(S|D2)$ на любую константу не изменяет величины конечных шансов. Этот факт называется принципом правдоподобия, на нем основаны важные приложения теоремы Байеса в диагностике и лечении. Согласно принципу правдоподобия, все наблюдения, приводящие к одной и той же функции правдоподобия, должны иметь своим следствием одно и то же заключение.

По данным нашего исследования, наиболее частым фактором риска, встречающимся у беременных основной группы, явилась железодефицитная

анемия до беременности ($P(S|D1)=0,70$ или 70%). Часто этот фактор встречался и в группе сравнения. В результате вычисления по формуле Байеса отношения правдоподобия оказалось, что сам по себе как фактор риска железодефицитная анемия обладает наименьшей информативностью по сравнению с другими факторами – ранг 18 ($L=1$), т.е. он находится в пограничном положении среди остальных, собственных задержке роста плода. Такие факторы риска, как первая беременность, наличие дисплазии соединительной ткани и патология мочевыделительной системы до беременности являются также нетипичными факторами риска, т.к. их отношение правдоподобия $L < 1$.

Второе место по частоте среди факторов риска заняла наследственность, отягощенная по задержке роста плода (62%), и неоднородная структура плаценты (61%). Оценка информативности этих факторов риска с использованием теоремы Байеса показала их диагностическую значимость, отношение правдоподобия составляет $L=1,148$ и $1,128$ соответственно. Довольно типичными для беременных с задержкой роста плода являются патология мочевыделительной системы, отеки с протеинурией и артериальная гипертензия; их информативность оказалась самой значительной, что указывает на необходимость пристального внимания к этим факторам риска. На-

рушение плодово-плацентарного кровотока и, как подтверждение этого, плацентарная недостаточность оказались также весьма информативными факторами риска возникновения данной патологии, специфичность которых была существенной.

В клинической практике, помимо оценки условных вероятностей факторов данной патологии, следует оценивать шансы (или логарифмические отношения правдоподобия), поскольку в некоторых ситуациях для врача и пациента легче оценить именно шансы и отношение правдоподобия, чем условные вероятности. Понятно, что если условные вероятности показывают, с какой долей вероятности встречается данный симптом, шансы в их цифровом представлении указывают на то, во сколько раз данный симптом вероятнее встретится, чем не встретится при данном заболевании. Так, условная вероятность $P(S|D1)$ железодефицитной анемии составляет 0,70. Та же величина, выраженная в шансах данного фактора у беременных с задержкой роста плода, составила 2,333 к 1, то есть шанс встретить железодефицитную анемию у беременных с задержкой роста плода в 2,333 раза больше, чем не встретить. Таким образом, если шанс конкретного фактора больше единицы, данный симптом встречается чаще, чем в половине случаев.

Учитывая широкое применение в медицине компьютерной обработки информации, можно было бы обрабатывать оценки правдоподобия, придаваемые врачом каждому наблюдаемому фактору и признаку, если у беременной имеется любое из заболеваний, которое приводит к появлению этих признаков. Когда получены оценки, их можно преобразовать в апостериорные распределения вероятностей по всему списку рассматриваемых патологий, используя теорему Байеса. Такие процедуры позволяют извлекать информацию более эффективно, чем любые другие методы, предусматривающие использование человеческого суждения, которые когда-либо применялись. Приемлемость выходных данных оценивается врачом.

Таким образом, использование этой программы позволит оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц, у которых до первых проявлений задержки роста плода может быть определен риск ее формирования. В то же время следует констатировать, что имеющиеся разнообразные способы прогноза течения беременности и ее осложнений статичны, не полностью отражают динамику процесса, не системны, имеют не всегда высокую степень классификации и не несут долговременного прогнозирования. Они также не учитывают индивидуальных особенностей организма пациентки, основываются на неунифицированных методах исследования и оперируют, в основном, определением значимости, использованием среднестатистических показателей, а также несут

элементы субъективизма при оценке состояния, что ограничивает их применение в практическом здравоохранении. Тем не менее, потребность в оригинальных и доступных методах прогноза осложнений гестации высока.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, байесовская модель оценки вероятности возникновения задержки роста плода может быть использована в клинике в виде компьютерной программы для обработки поступающей информации о беременных с плацентарной недостаточностью.

2. Применение программы позволяет оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц, у которых до появления признаков задержки роста плода определяется риск её формирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Титченко Л.И., Чечнева М.А., Жукова Н.В. Возможности 3-D доплерометрии в изучении хориального кровотока в I триместре беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003;4:20-23.

2. Краснопольский В.И., Титченко А.И. Возможности трехмерного доплеровского исследования в функциональной оценке внутриплацентарной сосудистой сети. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2002;1(2):36-39.

3. Безнощенко Г.Б., Безнощенко А.Б. Этические проблемы неонатологии: реалии и перспективы. *Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. КрасГМА*. 1999:32-37.

4. Панина О.Б. Развитие плодного яйца в I триместре беременности: диагностика и прогнозирование перинатальной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2000.

5. Serdar MA, Tütüncü L, Olgun A, Haşimi A, Ozgurtas T, Erbil MK. The effects of analytical factors on second trimester risk estimations. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;93(1):28-32.

6. Григорян Г.А. Прогнозирование возникновения гестозов и синдрома задержки развития плода во 2 триместре беременности методом доплерометрии: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1990.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд., перераб. и доп. К.: МОРИОН; 2001.

8. Маркарьянц И.В. Роль ранней диагностики синдрома задержки роста плода в снижении акушерских осложнений и перинатальных потерь: Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2006.

9. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей. М.: Медицина; 2004.

10. Петри А. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. Леонова В.П. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003.

УДК: 618-2+618-36-006.64-02+618-293:576.3

АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ И ЦИТОКИНЫ У ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, В. В. Барина
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
E-mail: t_botasheva@mail.ru

Изучена динамика некоторых гестационно значимых ангиогенных факторов и цитокинов на различных этапах физиологической и осложненной беременности в зависимости от фактора «пол плода». Установлено, что при физиологической и осложненной беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. Выявлено, что важную роль в характере биоактивных полипептидов у беременных с плодами альтернативного пола играет взаимный гормональный и иммунологический контроль со стороны различных звеньев системы «мать-плацента-плод», опосредующий отличия в экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов. Обнаружены отличия в характере течения беременности и родов у матерей мальчиков и девочек: мужской пол плода сопровождался большим числом осложнений во время беременности и родов.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, ангиогенные факторы, цитокины, пол плода.

ANGIOGENIC FACTORS AND CYTOKINES IN WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY IN DEPENDENCE ON FETUS SEX

T. L. Botasheva, V. A. Linde, N. V. Ermolova, A. V. Hloponina, O. D. Sargsyan, V. V. Barinova
Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

The dynamics of certain gestational important angiogenic factors and cytokines was studied at various stages of physiological and complicated pregnancy, depending on the factor "sex of the fetus." It was found that there are certain differences in the absolute levels of the studied polypeptides in physiological and complicated pregnancy in each trimester. It was revealed that hormonal and immunological control of the various parts of "mother-placenta-fetus" system in pregnant women with fetuses of alternative gender plays an important role in the character of bioactive polypeptides, mediating differences in the expression of angiogenic factors and cytokines. We detected certain differences in the nature of pregnancy and delivery in mothers of boys and girls: male fetal sex was accompanied by a large number of complications during pregnancy and delivery.

Keywords: normal pregnancy, placental insufficiency, angiogenic factors, cytokines, sex of the fetus.

Одним из путей решения многочисленных проблем в репродуктивной физиологии является всестороннее изучение механизмов интеграции между матерью и плодом в рамках концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» [1, 2]. Однако существующая концепция не учитывает важного аспекта: функциональная подсистема «плод» является носителем генетически детерминированного признака – пола плода. В настоящий момент в мировой науке существуют научно-исследовательские работы, посвященные влиянию пола плода на многие аспекты гестационного процесса, начиная от зачатия и заканчивая родами [3–5]. Однако механизмы формирования этих отличий изучены недостаточно.

Физиологическое развитие беременности возможно при четком функционировании сосудистой системы плаценты, в формировании которой участвуют, наряду с различными внутриклеточными компонентами, ангиогенные факторы роста. Нарушение экспрессии ангиогенных факторов

(эпидермального фактора роста, эндотелина-1, судисто-эндотелиального фактора роста-А, фактора роста плаценты) представляет собой универсальный патогенетический процесс в формировании основных патологических состояний беременности [6]. Немаловажное значение для физиологического течения беременности имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокинов, среди которых выделяют про- и противовоспалительные регуляторы клеточного и гуморального иммунитета.

При нарушении функционирования плаценты возникает изменение продукции ангиогенных факторов и цитокинов, которое называют плацентарной дисфункцией (ПД), и на фоне которой формируется целый ряд акушерских осложнений: задержка развития плода, а также его гипоксия [7–10].

Цель – изучение закономерностей функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 735 беременных, которые проходили обследование в отделении патологии беременности и консультативной поликлинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, наблюдавшихся в программе «Акушерский мониторинг» за период с 2013 года по 2016 год. На основании результатов биохимического, гормонального, ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований были сформированы две основные группы. В I основную группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности (из них – 187 женщин с плодами женского пола и 203 – с плодами мужского пола). Во II (контрольную) группу были включены 345 женщин с плацентарной недостаточностью (плацентарной дисфункцией) (169 женщин – с плодами женского пола, 176 – с плодами мужского пола). При стратификации изучаемых клинических групп по возрасту, характеру менструального цикла, паритету родов, исходам предыдущих беременностей, перенесенным гинекологическим заболеваниям, соматическому состоянию достоверных отличий обнаружено не было ($p < 0,05$). Рандомизация выборки проводилась с помощью метода «Монета» [11]. При этом соблюдались строгие условия времени проведения, последовательности и кратности исследований.

В работе использованы следующие методы исследования: двумерное ультразвуковое исследование (Toshiba (Eccossee) SSA-340 (Япония), 3,5 МГц) (регистрационное удостоверение ФС №2005/1686). В сыворотке крови для определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста-A (СЭФР-A), фактора роста плаценты (ФРП), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), эпидермального фактора роста (ЭФР) использовались иммуноферментные наборы (Cytimmune systems, USA). Содержание в сыворотке крови эндотелина-1 (ЭТ-1) в обследованной выборке определялось иммуноферментными наборами R&D systems, USA. Для определения содержания интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12 – использовались тест-системы фирмы «Cytimmune» (USA). Новорожденным проводилось клиническое обследование, включающее стандартную оценку по шкале Апгар, а также оценку особенностей соматического и неврологического статуса. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ из пакетов Statistica (Statsoft, версия 6.0), сертификат №76456-OEM-0012344-54060. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовался пакет PolyAnalyst 3.5 Pro. Объемы выборок пациенток удовлетворяли требованию статистической мощности исследований на уровне 80-85%. Статистическое обоснование

различий между группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимально допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$. Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от характера течения беременности и пола плода использовался метод «Деревья решений» [12]. Данные приведены в формате: медиана (25 перцентиль – 75 перцентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе особенностей ангиогенных факторов у пациенток в динамике физиологической беременности было выявлено, что уровень СЭФР-A увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Абсолютный уровень этого фактора как во II триместре, так и в III триместре оказался достоверно выше у матерей девочек ($p = 0,04282$ и $p = 0,03591$) (табл. 1). При этом более значимый его прирост относительно II триместра (в 1,7 раза) был установлен в случае мужского пола плода. Одним из факторов риска осложненного течения беременности также является эндотелиальная дисфункция, поскольку повреждение и последующая за ним дисфункция эндотелия лежат в основе развития нарушений эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости, что приводит к развитию основных акушерских осложнений. В динамике физиологической беременности отмечалось увеличение уровня ЭТ-1 у матерей девочек ($p = 0,00271$), тогда как в случае мужского пола его продукция достоверно не изменялась. Сравнительное изучение содержания ЭФР позволило установить, что при физиологической беременности уровень ЭФР во II и в III триместрах беременности оказался достоверно выше у матерей с плодами женского пола ($p = 0,02312$ и $p = 0,03734$). В динамике беременности уровень ЭФР снижался в случае обоих вариантов альтернативного пола плода, однако в случае мужского пола эти отличия были достоверны ($p = 0,04893$), а в случае женского – на уровне тенденции ($p = 0,05738$). В период имплантации и плацентации важное значение имеет высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Ангиогенные факторы участвуют в этом процессе, контролируя его на всех этапах формирования плаценты. Среди них существенная роль отводится ФРП, которому принадлежит приоритет в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также функционировании фетоплацентарного комплекса. Выявлено, что по мере прогрессирования физиологической беременности, как в случае мужского, так и женского пола, имел место статистически значимый прирост уровня ФРП.

Таблица 1

Содержание факторов роста, эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью

Показатели пг/мл	Физиологическая беременность			
	II триместр		III триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)
СЭФР-А	56,6 (47,3-64,6)	37,7 (20,6-56,4)*	75,7 (70,7-82,9)	66,4 (50,4-84,0)*/♦
ЭФР	345,9 (322,5-370,3)	302,1 (262,6-309,4)*	244,2 (196,5-293,7)	222 (167,8-284,7)*/♦
ФРП	91,4 (74,0-111,8)	67,8 (44,2-125,1)*	732,4 (659,9-802,8)♦	436,6 (276,3-612,6)*/♦
ЭТ-1	0,4 (0,36-0,42)	0,5 (0,3-0,6)	0,6 (0,5-0,8)♦	0,5 (0,48-0,65)

Примечание: достоверность отличий уровня ангиогенных факторов: * – между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ – в рамках одного пола в динамике беременности ($p < 0,05$).

Абсолютный уровень экспрессии ФРП как во II, так и III триместрах был выше у матерей девочек ($p=0,02945$ и $p=0,017681$).

При анализе уровня полипептидов у женщин с осложненным течением беременности было обнаружено, что уровень СЭФР-А по мере приближения срока родов увеличивался как у матерей с плодами

мужского пола, так и женского пола ($p=0,02718$ и $p=0,34235$).

Однако по сравнению с физиологическим течением беременности, уровень этого показателя у матерей с плодами женского пола во II триместре в 4,9 раз, а в III триместре в 2,2 раза превышал таковой у беременных с плодами мужского пола (табл. 2).

Таблица 2

Содержание факторов роста, эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с плацентарной дисфункцией

Показатели пг/мл	Плацентарная дисфункция			
	II триместр		III триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)
СЭФРА	206,1 (63,3-271,1)	41,8 (19,6-212,2)*	302,6 (178,6-465,6)♦	139 (87,6-191,8)*/♦
ЭФР	236,6 (182,7-261,5)	321,9 (319,7-351,3)	142,1 (132,8-225,5)	234 (206,7-253,4)*
ФРП	48,3 (30,1-119,6)	39,8 (26,5-70,7)*	543,9 (450,6-960,9)♦	523 (350,0-625,5)♦
ЭТ-1	0,5 (0,46-0,58)	0,3 (0,2-0,6)*	0,5 (0,45-0,57)	0,7 (0,4-0,9)*/♦

Примечание: достоверность отличий уровня ангиогенных факторов: * – между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ – в рамках одного пола в динамике беременности ($p < 0,05$).

У беременных с плацентарной недостаточностью в случае как мужского, так и женского пола плода отмечалось увеличение уровня ФРП по мере прогрессирования беременности (в 13,6 и 11,5 раза соответственно). Абсолютный уровень экспрессии ФРП оказался достоверно выше у матерей девочек только во II триместре беременности (на 18,1%). В динамике осложненной беременности в отличие от

физиологического течения отмечался статистически значимый прирост ЭТ-1 у матерей мальчиков ($p=0,01234$), тогда как в случае женского пола его продукция достоверно не изменялась. Однако содержание ЭТ-1 было значимо выше во II триместре гестации у матерей девочек ($p=0,01234$), а в III триместре у матерей мальчиков ($p=0,02123$) по сравнению с альтернативным полом плода.

Продукция ФНО- α в динамике беременности обусловлена необходимостью обеспечения формирования соединительнотканного компонента хориона путем поддержания необходимой активности коллагеназы, в индукции которой участвует указанный фактор. При анализе динамики этого

фактора при физиологической беременности было выявлено достоверное повышение его значений у матерей мальчиков ($p=0,04287$). Напротив, для матерей девочек более характерной оказалась тенденция к снижению его уровня ($p=0,05336$) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью

Показатели пг/мл	Физиологическая беременность			
	II триместр		III триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)
ФНО- α	6,5 (6,3-6,9)	6,8 (4,8-12,0)	5,4 (3,8-7,1)	7,3 (5,5-9,2)♦
ИЛ-1 β	148,1 (121,0-175,3)	92,9 (77,6-138,8)*	62,7 (58,2-67,1)♦	129,1 (102,5-182,0)♦
ИЛ-6	8,5 (1,8-15,3)	6,7 (3,8-10,8)*	3,5 (3,1-3,9)♦	4,3 (3,3-5,6)
ИЛ-10	2,3 (1,2-3,3)	0,4 (0,1-1,1)*	1,2 (0,8-1,5)♦	1,2 (0,3-2,6)♦
ИЛ-12	7,5 (1,0-14,0)	2,0 (1,3-3,2) *	3,4 (2,1-4,8)♦	4,4 (1,3-4,3)♦

Примечание: достоверность отличий уровня цитокинов: * – между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ – в рамках одного пола в динамике беременности ($p<0,05$).

При сравнительном анализе содержания ИЛ-1 β при физиологической беременности выявлено, что его уровень во II ее триместре был достоверно выше у матерей девочек ($p=0,02763$), который существенно снижался в III триместре ($p=0,04968$). У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость.

Известно, что ФНО- α и интерлейкин-1 β являются непосредственными индукторами провоспалительного ИЛ-6. Именно поэтому его уровень во II триместре также был выше у матерей девочек ($p=0,07391$). По мере увеличения срока беременности экспрессия этого показателя снижалась в обоих случаях альтернативного пола плода, хотя в большей степени у матерей девочек. При физиологической беременности содержание ИЛ-10 во II триместре беременности было выше у матерей девочек ($p=0,05264$) и снижалось в III триместре беременности ($p=0,06851$). У матерей с плодами мужского пола выявлена обратная зависимость. ИЛ-12 относится к провоспалительным цитокинам и является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противомикробной защиты. Его уровень во II триместре беременности в 3,8 раза был выше у матерей девочек ($p=0,03763$) и достоверно снижался в III триместре ($p=0,05678$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость. Что касается ФНО- α при плацентарной недостаточности, то в отличие от физиологического течения беременности, отме-

чалась тенденция к повышению этого показателя по мере приближения срока родов как у матерей с плодами женского ($p=0,05731$), так и мужского пола ($p=0,04865$) (табл. 4). При осложненной беременности, как и в случае ее физиологического течения, по мере приближения срока родов у матерей с плодами женского пола уровень ИЛ-1 β во II триместре гестации был существенно выше в 5,3 раза у матерей девочек ($p=0,04652$) и снижался в III триместре ($p=0,03748$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость.

Содержание провоспалительного ИЛ-6 по мере прогрессирования осложненной беременности статистически значимо снижалось в обоих случаях альтернативного пола плода ($p=0,03571$ и $p=0,08217$). Однако его уровень также, как и при физиологическом течении беременности, был максимальным у матерей девочек во II триместре беременности ($p=0,07391$). При осложненной беременности, как и в случае физиологического течения беременности, абсолютный уровень противовоспалительного ИЛ-10 был статистически значимо выше во II триместре беременности у матерей девочек ($p=0,02163$) и незначительно снижался в III триместре гестации ($p=0,07643$). У беременных с плодами мужского пола выявлена обратная, причем более выраженная, зависимость. Абсолютный уровень ИЛ-12 при плацентарной дисфункции, в отличие от физиологического течения беременности, был статистически значимо выше у матерей мальчиков во II и в III триместрах гестации ($p=0,02541$ и $p=0,04183$).

Таблица 4

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с плацентарной дисфункцией

Показатели пг/мл	Плацентарная дисфункция			
	II триместр		III триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)
ФНО-α	7,7 (6,7-9,9)	8,5 (6,8-9,5)	9,1 (6,8-11,0)	8,7 (6,1-9,3)
ИЛ-1β	531 (231,0-905,0)	101 (98,2-366,6)*	113,3 (102,3-141,8)♦	176,1 (80,8-508,0)*
ИЛ-6	22,1 (2,7-41,2)	10,1 (6,0-54,0)*	3,1 (2,9-3,3)♦	5,7 (5,5-34,8)*/♦
ИЛ-10	2,5 (0-2,9)	0,5 (0,4-0,7)*	2,3 (1,8-4,2)	2,1 (1,3-2,3)♦
ИЛ-12	1,2 (1,0-1,4)	10,8 (7,6-11,3)*	2,4 (2,0-3,2)♦	5,2 (4,8-12,4)*/♦

Примечание: достоверность отличий уровня цитокинов: * – между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ – в рамках одного пола в динамике беременности ($p < 0,05$).

С целью оценки значимости изучаемых факторов для возникновения шанса развития плацентарной дисфункции был проведен анализ данных по методу «Деревья решений». Выявлено, что во II триместре беременности прогностически значимой триадой факторов у матерей мальчиков явились ИЛ-12, ЭФР, ФРП, тогда как для матерей девочек во II триместре беременности клинически значимой триадой факторов были ЭТ-1, ИЛ-1β, ФНО-α.

При анализе особенностей клинического течения беременности уже при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков отмечались более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной недостаточности, чем у матерей девочек. Наиболее частым осложнением гестации в случае обоих вариантов пола плода была анемия. При этом анемия легкой степени тяжести достоверно чаще регистрировалась у матерей девочек по сравнению с матерями мальчиков (31,3% и 11,4% соответственно), тогда как анемия тяжелой степени несколько чаще выявлялась у матерей мальчиков (9,6% и 6,0% соответственно).

У матерей с плодами женского пола была выявлена преэклампсия легкой и средней степеней тяжести (6,0% и 4,1% соответственно), тогда как у матерей с плодами мужского пола чаще регистрировалась тяжелая степень преэклампсии (6,8% случаев). При этом у матерей с плодами мужского пола беременность осложнялась гипоплазией плаценты в 8,5% случаев, что в 1,6 раза чаще, чем у матерей с плодами женского пола. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречалось у матерей с плодами мужского пола. Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов пола плода. Однако у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась

маловодием в 11,4%, а многоводием – в 9,0% случаев, что в 1,5 раза превышало встречаемость этой патологии у матерей с плодами женского пола. Задержка развития плода выявлялась у матерей девочек чаще в виде асимметричной формы I-II степени (8,9% и 7,1% случаев), тогда как у матерей с плодами мужского пола чаще выявлялась симметричная форма задержки роста плода III степени (10,0% случаев).

При плацентарной дисфункции роды в срок достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с плодами женского пола (82,8%). В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений беременность у пациенток с плодами мужского пола в 1,7 раза чаще завершалась преждевременными родами (31,8%). Сравнительный анализ осложнений, возникших в процессе родов при плацентарной дисфункции, выявил преобладание осложнений у беременных с плодами мужского пола. Так, аномалии родовой деятельности регистрировались у матерей мальчиков в 9,1% случаев, а у матерей девочек – в 6,5% случаев. Травматизм родовых путей также чаще встречался у матерей мальчиков (25,0% и 21,3% соответственно). У пациенток с плодами мужского пола беременность в 1,5 раза чаще завершалась оперативным родоразрешением. Кровотечение в последовом или раннем послеродовом периодах в 1,6 раза чаще регистрировалось также у женщин с плодами мужского пола.

В зависимости от пола плода наибольший процент здоровых детей (оценка по шкале Апгар более 7 баллов) был зарегистрирован у матерей с плодами женского пола, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин с плодами мужского пола. При оценке массы тела новорожденных в обследуемых группах наиболее высокие показатели отмечались в группе женщин с плодами мужского пола.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при физиологической и осложненной беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов.

2. Важную роль в характере биоактивных полипептидов у беременных с плодами альтернативного пола, по-видимому, играет взаимный гормональный и иммунологический контроль со стороны различных звеньев системы «мать-плацента-плод», опосредующий отличия в экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности.

3. Мужской пол плода сопровождается большим числом осложнений во время беременности и родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2011.

2. Дж. Юстус Хофмейр, Джеймс П. Нейлсон, Зарко Алфиревич, Кэролайн А. Кроутер, А. Метин Гюльмецоглу, Эллен Д. Ходнетт, Джиллиан М.Л. Гайт, Лелия Дули. Кокрановское руководство: беременность и роды. Под общ. ред. Сухих Г.Т. Пер. с англ. Кондора В.И., Ереминой О.В. М.: Логосфера; 2010.

3. Боташева Т.Л., Линде В.А., Ермолова Н.В., Саргсян О.Д., Палиева Н.В. Влияние пола плода на систему сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической и осложненной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;8:40-46.

4. Боташева Т.Л., Линде В.А., Ермолова Н.В., Саргсян О.Д., Рогова Н.А. Особенности системы

сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода. *Медицинский вестник юга России*. 2013;4:39-41.

5. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gender Medicine*. 2007 March;4(1):19-30.

6. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2006.

7. Евсюкова И.И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развившихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;LIII(2):26-29.

8. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Литтерра; 2009.

9. Del Rio M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacós E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jan;31(1):41-47.

10. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Archiv*. 2004 Jul;445(1):9-16.

11. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина; 1985.

12. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and Regression Tree. Belmont, California: Wadsworth Publishing; 1984.

УДК: 612.2+618.4+796:612+616-055-2

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ В ПРЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ И В РОДАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА

Т. Л. Боташева, А. В. Фролов, В. С. Гимбут, Л. В. Каушанская, Е. Г. Капустян, М. Г. Шубитидзе
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
E-mail: t_botasheva@mail.ru

На основании проведенных исследований функциональных особенностей различных звеньев системы «мать-плацента-плод» перед родами и в I периоде родов установлено, что стереоизомерия женского организма статистически значимо опосредует различия в характере функциональных изменений объемных и емкостных показателей системы внешнего дыхания. Показано, что наиболее благоприятные показатели биофизического профиля плода имеют место у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий на фоне более высоких объемных и емкостных показателей системы внешнего дыхания. У женщин с левым латеральным поведенческим профилем асимметрий на фоне менее выраженной интенсивности функции внешнего дыхания и более низких значениях кислотно-щелочного состояния снижается вариабельность кардиоритма плода и увеличивается риск развития дистресса плода в родах.

Ключевые слова: предродовой период, роды, система внешнего дыхания беременных, кардио-респираторная система плода, морфофункциональные асимметрии женского организма.

FUNCTIONAL PEQUILIARITIES OF EXTERNAL RESPIRATION SYSTEM OF PREGNANT WOMEN BEFORE BIRTH AND DURING LABOR DEPENDING ON FEMALE ORGANISM STEREOIZOMERY AND THEIR EFFECT ON THE FETAL WELL-BEING

T. L. Botasheva, A. V. Frolov, V. S. Gimbut, L. V. Kaushanskaya, E. G. Kapustyan, M. G. Shubitidze
Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

Based on studies of functional characteristics of different parts of "mother-placenta-fetus" system before birth and in the I stage of labor it was found the lateral behavioral profile asymmetries of the female body significantly mediates the differences in the nature of the functional changes in volume and capacity parameters of maternal respiration. It was shown the most favorable indicators of fetal biophysical profile occur in women with right lateral asymmetries behavioral profile and more common higher volume and capacity indicators of external respiration. In women with left lateral asymmetries behavioral profile more common decreased respiratory function and lower values of acid-base balance. Fetal heart rate variability was often reduced and the risk of fetal distress during labor was higher.

Keywords: prelabor period, childbirth, maternal external respiration system, fetal cardio-respiratory system, morphological and functional asymmetry of female organism.

Адаптивность и резистентность организма женщины, в значительной степени, определяют особенности течения беременности и родов [1, 2], а их изучение не теряет своей актуальности и в настоящее время. Функционирование репродуктивной системы и всего организма женщины влияет на формирование адаптационной специфики, которая основывается на принципе «симметрии-асимметрии» [3–8]. Известно, что стереоизомерия женского организма и репродуктивной системы оказывает существенное влияние на характер вегетативной регуляции и течение беременности в зависимости от ее вида: правоориентированный, левоориентированный и комбинированный тип системы «мать-плацента-плод» (ФСМПП) [9]. Однако особенности ее «функционального поведения» в динамике родов с учетом латеральной конституции изучены недостаточно.

Роды являются финальным этапом жизнедеятельности ФСМПП, на котором наступает системный анатомо-функциональный «разлом», заключающийся в нарушении интегративных и коммуникативных связей между подсистемами «мать», «маточно-плацентарный комплекс» и «плод», в результате чего изменяется уровень трансплацентарного обмена и оксигенации, что оказывает существенное влияние на состояние плода и новорожденного [2]. Функция внешнего дыхания играет важную роль в обеспечении оптимума трансплацентарного обмена в родах. Совместно с сердечно-сосудистой системой и системой крови, система внешнего дыхания контролирует транспорт питательных веществ и кислорода к плоду [3, 6, 10–14]. В литературе имеются довольно противоречивые данные об особенностях функционирования системы внешнего дыхания при

беременности. Крайне немногочисленны данные об особенностях респираторной функции у женщин с учетом стереоизомерии различных звеньев системы «мать-плацента-плод».

Цель – изучение закономерностей функционирования и механизмов регуляции респираторной системы у беременных во взаимосвязи с функциональными процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 153 первобеременных, первородящих женщин (18-28 лет) в предродовом периоде и в I периоде родов (последовательный эксперимент). Критериями включения в исследование явилось отсутствие акушерской патологии при гормональном, клиническом, ультразвуковом, доплерометрическом и биохимическом исследованиях. Критериями исключения были: наличие в анамнезе беременностей, закончившихся их прерыванием или родами, осложненное течение беременности, соматические и эндокринные заболевания в стадии декомпенсации или утраты функции. В соответствии с характером латерального поведенческого профиля асимметрий (ЛППА) все женщины разделены на подгруппы с правым (ПЛППА, n=71), амби-правым (АпЛППА, n=50), амби-левым (АлЛППА, n=22) и левым (ЛЛППА, n=10) профилем. В каждой подгруппе исследовали показатели системы внешнего дыхания (частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), объем форсированного вдоха (ОФВ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ)) с помощью спирографии (спирометр СП-01 с цифровой индикацией результатов, ГИ-ЕФ.941324.002 ТУ НПО «Старт» Россия, регистрационный №92/135-290). Кислотно-щелочное равновесие крови определялось с помощью анализатора крови и газов ABL-800 (Дания), предназначенного для автоматизированного определения stHb , pCO_2 , pH , pO_2 , sO_2 венозной крови матери в цельной крови. Фетометрия осуществлялась при помощи двумерного ультразвукового метода исследования на ультразвуковом приборе «Toshiba (Eccocore) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС №2005/1686), оценка функционального состояния кардиореспираторной системы плода и регистрация контрактильной активности матки – с помощью фетального монитора Sonicaid Fetal Care (Великобритания, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2007/00558) в течение 60 минут. Обработка данных осуществлялась автоматически. Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар.

При обработке данных использовались процедуры описательной статистики, с помощью которых находились и оценивались значения медианы и

интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS 22.0. С помощью пакета SPSS проводился расчет доверительных интервалов для медиан и корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена. Оценка результатов предусматривала учет связей средней силы ($r > 0,6$) и сильных корреляций ($r > 0,8$) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении особенностей функции внешнего дыхания в предродовом периоде были выявлены статистически значимо более высокие показатели МОД у женщин с правым и левым ЛППА ($p=0,0349$). Показатели ЖЕЛ были наиболее низкими у беременных с левым и амби-правым профилем асимметрий ($p=0,0417$ и $p=0,0291$). ФЖЕЛ позволяет характеризовать диаметр просвета дыхательных путей, величину сопротивления дыхания в бронхиальной системе и состояние дыхательной мускулатуры. У беременных в преддверии родов наибольшие его показатели регистрировались у женщин с левым профилем асимметрий ($p=0,0481$), тогда как в первом периоде родов его наименьшие показатели отмечались у женщин с правым ЛППА ($p=0,0124$). Известно, что парциальное давление кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе существенно зависит от величины дыхательного объема. По мере приближения родов отмечалось увеличение ДО во всей выборке. Наибольшее увеличение изучаемого параметра регистрировалось в подгруппах с амби-декстральным правым и левым профилями асимметрий: у женщин с амби-правым ЛППА – на 14,8%, с амби-левым ЛППА – на 22,1%. При изучении МОД было обнаружено, что в первом периоде родов показатель возрастал во всей выборке. Так, максимальный прирост отмечался в группах с правым ЛППА – на 29,5% и амби-левым ЛППА – на 44,9%. У беременных с левым и амби-правым поведенческим профилем асимметрий минутный объем дыхания повысился на 15,6% и 28,3% соответственно.

Результаты анализа показателей кислотно-щелочного состояния венозной крови женщин свидетельствовали о более высоких значениях парциального давления углекислого газа ($p=0,0462$) и более низких значениях парциального давления кислорода ($p=0,0329$) в предродовом периоде у женщин с амбилатеральными профилями асимметрий, в I периоде родов – у женщин с полярными правым и левым профилями асимметрий ($p=0,0459$ и $p=0,0212$).

При анализе паттернов кардиотокографии максимальные значения базального ритма плода регистрировались у беременных с амби-правым ЛППА ($p=0,0497$) (табл.).

Таблица

**Особенности долговременных, средней периодичности и кратковременных паттернов
вариабельности кардиотокограммы в предродовом периоде и в I периоде родов в зависимости
от латерального поведенческого профиля асимметрий материнского организма**

	Латеральный поведенческий профиль асимметрий							
	правый		амби-правый		амби-левый		левый	
	Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Предродовой период								
акцелерации, 10-15 уд./мин.	9,00	7,00- 10,23	11,00	8,00- 13,39	9,50	7,95- 12,28	10,00	7,00- 18,05
акцелерации, 15 уд./мин.	5,00	4,00- 7,00	6,00	5,00- 7,39	5,50	2,95- 8,19	5,50	4,00- 11,53
контракции	5,00	3,00- 6,00	4,00 ^{••}	2,60- 7,00	3,50 [▲]	1,00- 8,00	8,00	1,90- 10,00
высокие эпизоды, мин.	20,00	14,77- 23,23	21,00	14,810- 26,793	19,00	10,95- 27,19	26,00	10,85- 42,68
базальная частота сердечного ритма, уд./мин.	135,00	133,77- 138,00	133,00	132,00- 137,00	136,00	133,86- 141,05	132,00	122,43- 142,30
Short-term вариабельность STV, мс	9,65	8,85- 10,75	10,91	9,56- 12,43	9,54	8,24- 11,29	9,69	8,24- 15,81
I период родов								
акцелерации 10-15 уд./мин.	6,00 [*]	5,00- 6,93	7,00	5,00- 9,39	8,50	3,00- 12,00	11,00	6,95- 14,53
акцелерации, 15 уд./мин.	3,00	2,00- 4,00	4,50	2,60- 6,00	4,50	1,00- 8,00	6,00	4,00- 12,58
контракции	6,00 ^{**}	4,00- 7,00	7,00 [•]	3,90- 9,00	2,50	1,95- 3,75	5,00	8,01- 11,10
высокие эпизоды, мин	13,00	8,77- 16,23	12,00	7,00- 16,79	11,00	6,67- 16,047	18,00	9,38- 30,775
базальная частота сердечного ритма, уд./мин.	135,00	130,00- 137,00	137,00	131,21- 140,39	139,50	134,95- 146,00	127,50 [▲]	122,48- 133,25
Short-term вариабельность STV, мс	9,26	8,42- 9,87	9,14	8,398- 10,11	7,79	6,62- 8,52	10,25 [▲]	8,64- 14,15

Обозначения: STV – «короткая вариабельность».

Примечание: статистически значимые отличия между группами: ■ – ПППА и АпППА ($p < 0,05$), ** – ПППА и АлППА ($p < 0,05$), * – ПППА и ЛППА ($p < 0,05$), • – АпППА и АлППА ($p < 0,05$), •• – ЛППА и АпППА ($p < 0,05$), ▲ – ЛППА и АлППА ($p < 0,05$).

Статистически значимое повышение количества акцелераций зарегистрировано у беременных с левым ЛППА ($p = 0,0286$). У женщин с правоориентированными профилями было статистически значимо выше количество контракций ($p = 0,0361$).

Одним из эффективных статистических методов их исследования является корреляционный анализ, который в рамках настоящих исследований проводили между показателями системы внешнего дыхания женщин, кислотно-щелочного состояния материнской крови, сократительной активности матки, кардиореспираторной системы плода и параме-

трами фетального кровотока. При анализе характера корреляций у беременных с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий в предродовом периоде было установлено, что межсистемная интеграция в функциональной системе «мать-плацента-плод» была слабо выражена, что заключалось в отрицательной корреляции средней силы ($r = 0,74$) между рН материнской крови и паттернами кардиотокограммы плода средней периодичности, а также показателями жизненной емкости легких беременных и показателями мозгового кровотока плода ($r = 0,71$), однако внутрисистемные корреляции

были выражены существенно. В первом периоде родов отмечалось увеличение числа корреляций, что свидетельствовало об усилении межсистемной интеграции между респираторным и гемическим звеньями дыхательной системы матери, кардиореспираторной системой плода и кровотоком в пуповинной и средней мозговой артерии плода ($r=0,83$, $r=0,68$, $r=0,89$, $r=0,75$).

Аналогичная зависимость отмечалась и у женщин с левым латеральным фенотипом. В предродовом периоде межсистемная интеграция респираторной системы матери и кардиореспираторной системы плода была выражена значительно меньше, чем в первом периоде родов ($r=0,59$, $r=0,91$). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между показателем сатурации гемоглобина венозной крови матери и показателями кровотока в артерии пуповины ($r=0,64$) и положительная сильная корреляция с частотой маточных сокращений ($r=0,91$). В первом периоде родов отмечалось усиление связи показателей системы внешнего дыхания (объем форсированного вдоха и индекс Генслера) с показателями рН венозной крови ($r=0,86$, $r=0,82$), а также минутного объема дыхания с интенсивностью кровотока в пуповинной артерии ($r=0,91$). Противоположная закономерность отмечалась у женщин с амбидекстральным (амби-правым и амби-левым профилем асимметрий): в предродовом периоде межсистемная интеграция в функциональной системе «мать-плацента-плод» была выражена больше, чем в первом периоде родов. Так, у беременных с амби-правым латеральным поведенческим профилем асимметрий в предродовом периоде регистрировалась сильная положительная корреляционная связь ($r=0,87$) между показателями сатурации гемоглобина венозной крови матери и паттернами долговременной вариабельности (базальный ритм) сердечного ритма плода, а также показателями кровотока в пуповинной артерии и паттернами вариабельности средней периодичности кардиоритма плода ($r=0,85$, $r=0,93$). В первом периоде родов сильные и средней силы корреляции между респираторной системой материнского организма и кардиореспираторной системой плода выявлены не были. У женщин с амби-левым латеральным поведенческим профилем асимметрий в предродовом периоде были выявлены сильные положительные связи между показателями жизненной емкости легких, уровнем маточной активности, паттернами кратковременной вариабельности (акцелерации, High-эпизоды) и долговременной вариабельности (базальный ритм) кардиоритма плода ($r=0,83$, $r=0,85$, $r=0,94$, $r=0,81$). В первом периоде родов была выявлена отрицательная корреляция средней силы только между показателем форсированной жизненной емкости легких беременных и паттернами средней периодичности кардиоритма плода (акцелерации) ($r=0,64$).

Финальным этапом жизнедеятельности функциональной системы «мать-плацента-плод» являются роды, в результате которых реализуется главная системная цель – рождение ребенка. Представляло значительный интерес изучение исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий материнского организма. При анализе исходов родов срочные роды чаще встречались в группе с амби-левым и амби-правым ЛППА. У женщин с правым и левым ЛППА статистически значимых отличий в частоте наступления срочных родов обнаружено не было ($p=0,0954$). Число кесаревых сечений было максимальным у амбидекстров обеих направленностей. Аномалии родовой деятельности чаще регистрировались в группе правоориентированных амбидекстров и женщин с левым профилем асимметрий. Акушерские кровотечения чаще встречались у женщин с правоориентированными фенотипами. Акушерский травматизм матери также преобладал в правоориентированных подгруппах. При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар в зависимости от характера латеральной конституции матери было установлено, что наиболее благоприятные исходы родов регистрировались у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий ($p=0,0327$).

ВЫВОДЫ

1. Латеральный поведенческий профиль асимметрий статистически значимо влияет на динамику показателей функции внешнего дыхания в предродовом периоде и родах. У женщин с правым профилем асимметрий имеют место более высокие значения МОД и ЖЕЛ по сравнению с другими латеральными подгруппами. Для женщин с левым латеральным профилем асимметрий характерны более низкие значения парциального давления кислорода и более высокие показатели pCO_2 в венозной крови в I периоде родов.

2. Наиболее выраженная внутри- и межсистемная интеграция функционального состояния респираторной системы (ЖЕЛ и ФЖЕЛ), кислотно-щелочного состояния материнского организма (pO_2 , pCO_2 и сатурации гемоглобина венозной крови), контрактильной активности матки и вариабельности сердечного ритма плода имеет место у женщин с амбидекстральным латеральным поведенческим профилем асимметрий в предродовом периоде, тогда как в случае полярных (правого и левого) фенотипов – в I периоде родов (сильные и средней силы положительные и отрицательные корреляции), что свидетельствует о напряжении в работе регуляторных механизмов в этих латеральных подгруппах и обусловлено отличиями механизмов регуляции функциональных процессов в организме беременных, в частности, вегетативной регуляции, а также отличиями стресс-устойчивости у людей с различной латеральной конституцией.

3. Для женщин с левоориентированными (левым и амбилевым) профилями асимметрий характерны менее благоприятные показатели биофизического профиля на фоне снижения variability сердечного ритма, уменьшения функциональной активности системы внешнего дыхания и увеличения pCO_2 в венозной крови матери, что повышает риск развития дистресса плода.

4. Острый респираторный дистресс у новорожденных чаще регистрировался в случаях левого латерального профиля асимметрий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Основы физиологии человека: учебник. Том 1. 3-е изд. М.: РУДН; 2007.

2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2011.

3. Боташева Т.Л., Фролов А.А., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Васильева В.В., Хлопонина А.В., Рудова О.И., Плигина Е.В. Особенности межсистемной интеграции респираторной системы беременных и кардиореспираторной системы плода в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20703>.

4. Боташева Т.Л., Гамаева Р.А., Крюков С.П., Черноситов А.В., Заманская Т.А. Симметрия – асимметрия маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с угрожающими преждевременными родами. Тезисы докладов XXI съезда физиологического общества имени И.П. Павлова; 2010 Сентябрь 19-25; М. – Калуга: Типография ООО «БЭСТ-принт»; 2010.

5. Орлов В.И., Черноситов А.В., Сагамонова К.Ю., Боташева Т.Л. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции. В кн.: Боголепов Н.Н., Фокина В.Ф., ред. Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматия. М.: Научный мир; 2004. с. 411-443.

6. Орлов В.И., Боташева Т.Л., Гейбатова Л.А., Авруцкая В.В., Васильева В.В. Особенности респираторного компонента при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-

плацента-плод». Материалы XII международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации»; 2007 январь 30-31; М.: РУДН; 2007.

7. Порошенко А.Б., Орлов В.И., Кураев Г.А. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод». Тезисы докладов конференции «Научно-технический прогресс и здоровье человека»; 1987 июнь; Полтава; 1987.

8. Черноситов А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция. Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВИ; 2000.

9. Боташева Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложненном течении беременности: Дис... д-ра мед. наук. Москва; 1999.

10. Демидов В.Н., Малевич Ю.К., Саакян С.С. Внешнее дыхание, газо- и энергообмен при беременности. Минск: Наука и техника; 1986.

11. Крюков С.П. Адаптационные особенности системы «мать-плацента-плод» с учетом ее стереофункциональной организации при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с плацентарной недостаточностью: Дис... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2010.

12. Лопатин В.А., Кроль Т.М., Кидралиева А.С. О произвольных гиповентиляционных изменениях паттерна дыхания по типу брадипноэ у здоровых небеременных женщин и при нормальной и осложненной беременности. *Физиология человека*. 1990;16(4):103-107.

13. Фролов А.А., Боташева Т.Л., Каушанская Л.В., Авруцкая В.В., Денисенко И.А., Аствацатурьян Е.И., Александрова Е.М. Функциональные особенности системы внешнего дыхания у беременных в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20705>.

14. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J Perinat Med*. 1995;23:13-17.

15. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. М.: Мир; 1982.

УДК: 618.36 – 073.48

ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ ЭХОГРАФИИ С ОПЦИЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ДОПЛЕРА В ДИАГНОСТИКЕ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

**А. В. Буштырев, Т. А. Заманская, И. О. Буштырева, Н. Б. Кузнецова, О. Г. Яковлева,
В. В. Антимирова**

Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр»

Адрес переписки: 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 90.

E-mail: tatzam60@gmail.com

В статье представлена возможность использования трехмерного ультразвукового исследования с опцией энергетического доплера в диагностике вставания плаценты у беременных с рубцом на матке. Своевременная антенатальная диагностика данной патологии имеет чрезвычайное значение в связи с необходимостью привлечения к родоразрешению специалистов и методов эндоваскулярной хирургии и кровосберегающих технологий. Обследовано 50 беременных с предлежанием плаценты и 25 с вставанием плаценты. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных. Всем беременным в 30-32 недели произведено ультразвуковое исследование, включавшее, помимо традиционной фетометрии и оценки анатомии плода, тщательное изучение структуры миометрия в зоне локализации рубца и проведение трехмерной эхографии с функцией энергетического доплера. Исследование проведено на ультразвуковом аппарате Voluson E 8 (GE HC, Австрия), оснащенный специальной трехмерной программой VOCAL. После получения объемной информации о зоне рубца на матке «зона интереса» по контуру обводилась курсором с полным поворотом изображения вокруг своей оси (360°) с поворотным шагом в 30°. Используемая программа VOCAL создавала волюметрическую модель с автоматически подсчитанными объемом и индексом васкуляризации. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1. Достоверность отличий между средними величинами для параметрических данных осуществлялась с помощью критерия значимости Стьюдента. Статистически значимым принималось $p < 0,05$.

Так как данные аномалии плацентации повышают риск преждевременных родов, все пациентки с ранних сроков беременности получали утрожестан по 200 мг в сутки вагинально.

У беременных с предлежанием плаценты средние значения индекса васкуляризации зоны рубца на матке составили 32%.

У всех обследуемых с вставанием плаценты индекс васкуляризации зоны рубца на матке превышал 50%, его среднее значение составило 67%: из 25 пациенток у 9 индекс васкуляризации находился в пределах 56-60%, у 7 – 69-80%, у 8 – 80-90%, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациенток с предлежанием.

Ключевые слова: рубец на матке, предлежание плаценты, вставание плаценты, ультразвуковое исследование, индекс васкуляризации.

APPLICATION OF THREE-DIMENSIONAL ULTRASONOGRAPHY WITH THE OPTION OF POWER DOPPLER IN DIAGNOSTICS OF PLACENTA ACCRETA

A. V. Bushtyrev, T. A. Zamanskaya, I. O. Bushtyreva, N. B. Kuznetsova, O. G. Yakovleva, V. V. Antimirova
Perinatal Centre of Rostov Region

The article describes the use of three-dimensional ultrasound with the option of energetic Doppler in the diagnosis of placenta accreta in pregnant women with uterine scar. Prompt antenatal diagnosis of this disease is greatly important due to the need to attract specialists, to the need of endovascular surgery and use of blood-saving technologies during delivery of such patients. The study involved 50 pregnant women with placenta previa and 25 patients with placenta accreta. All patients provided written informed consent to participate in the study and use of personal data. Ultrasound examination was performed to all pregnant women in the 30-32 week; it included, in addition to the traditional fetometry and evaluation of fetal anatomy, careful study of the structure of the myometrium in the localization of the scar area and three-dimensional sonography with power Doppler function. The study was conducted on the Voluson E8 ultrasound apparatus (GE HC, Austria), equipped with a special three-dimensional program VOCAL. After receiving information about the volume of the scar on the uterus area, «area of interest» was encircled by the cursor with full image rotation around its axis (360°) on a path with a rotary step of 30°. VOCAL program created a volumetric model with automatically calculated volume and index of vascularization. Statistical processing of the results was performed using Statistica 6.1 package of statistical programs. Significant differences between the mean values for parametric data were performed using Student's test of significance. Statistically significant was accepted as $p < 0,05$. Since these anomalies of placentation increase the risk of premature birth, all patients received 200 mg of utrogestan (micronized progesterone) per day vaginally from early stages of pregnancy. In pregnant women with placenta previa average index of vascularization of the scar on the uterus area was 32%.

In all pregnant women with placenta accreta vascularization index in the scar area exceeded 50%. The average value comprised 67%: 25 patients had vascularization index in the range 56-60%, 7 – 69-80%, 8 – 80-90%, which was significantly higher ($p < 0,05$), than in patients with placenta previa.

Keywords: the scar on the uterus, placenta previa, placenta accreta, ultrasound, vascularization index.

Одно из первых мест (12-23%) среди причин материнской смертности в России занимают акушерские кровотечения [1–3]. Основными причинами смертельных кровотечений являются плацентарные факторы (20% – вращание плаценты, 10% – предлежание) [4, 5].

Частота встречаемости вращающейся плаценты за последние 20 лет увеличилась более чем десятикратно [4, 6]. Кроме того, именно вращение плаценты в настоящее время является ведущей причиной акушерских гистерэктомий [5, 7]. В то же время, в последние годы активно внедряются различные стратегии сохранения матки, требующие тщательной предоперационной подготовки, участия смежных специалистов и использования высокотехнологичного оборудования [4, 5]. В связи с этим, особое внимание следует уделять своевременному выявлению данной патологии.

Целью нашего исследования явился поиск новых критериев диагностики вращающейся плаценты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 50 беременных с предлежанием плаценты и 25 с вращением плаценты. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Всем беременным в 30-32 недели произведено ультразвуковое исследование, включавшее, помимо традиционной фетометрии и оценки анатомии плода, тщательное изучение структуры миометрия в зоне локализации рубца и проведение трехмерной эхографии с функцией энергетического доплера.

Исследование проведено на ультразвуковом аппарате Voluson E 8 (GE HC, Австрия), оснащенный специальной трехмерной программой VOCAL. После получения объемной информации о зоне рубца на матке, «зона интереса» по контуру обводилась курсором с полным поворотом изображения вокруг своей оси (360°) с поворотным шагом в 30°. Используемая программа VOCAL создавала волюметрическую модель с автоматически подсчитанными объемом и индексом васкуляризации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1. Достоверность отличий между средними величинами для параметрических данных осуществлялась с помощью критерия значимости Стьюдента. Статистически значимым принималось $p < 0,05$.

Так как данные аномалии плацентации повышают риск преждевременных родов, все пациентки с ранних сроков беременности получали утрожестан по 200 мг в сутки вагинально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение анамнеза показало, что рубец на матке в группе беременных с предлежанием плаценты имели 11 (22%) пациенток, в группе беременных с

вращением – 24 (96%), что подтверждает хорошо известную связь между ранее проведенным кесаревым сечением и патологией прикрепления плаценты [8].

Предлежание плаценты было диагностировано у всех обследуемых при проведении скрининговых ультразвуковых исследований, как в межтерриториальных кабинетах пренатальной диагностики, так и в кабинетах ультразвуковой диагностики медицинских учреждений 1 уровня. В то же время, из 25 пациенток, имевших вращение плаценты, у 24 данная патология была выявлена только при проведении исследования в Перинатальном центре, что диктует необходимость совершенствования подходов к формированию групп риска и методов диагностики.

Проведенное с использованием специальной трехмерной программы VOCAL исследование объема кровотока в зоне рубца на матке позволило выявить следующие особенности: у беременных с предлежанием плаценты средние значения индекса васкуляризации зоны рубца на матке составили 32%.

У всех обследуемых с вращением плаценты индекс васкуляризации зоны рубца на матке превышал 50%, его среднее значение составило 67%: из 25 пациенток у 9 индекс васкуляризации находился в пределах 56-60%, у 7 – 69-80%, у 8 – 80-90%, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациенток с предлежанием.

Все беременные родоразрешены в Перинатальном центре. Из 50 пациенток с предлежанием плаценты 1 в сроке беременности 30 недель, 3 – с 31 до 34 недель, 22 – в интервале с 34 до 36 недель, 24 после – 37 недель беременности.

Из 25 беременных с вращением плаценты родоразрешены в сроках гестации: 30 недель – 2 пациентки, 31-34 недели – 3 пациентки, 34-37 недель – 16, и более 37 недель – 4 пациентки.

Таким образом, имеет место высокая частота преждевременных родоразрешений – 52% при предлежании, 84% – при вращении.

Всем беременным с предлежанием плаценты выполнена лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. У 3 (6%) пациенток данной группы в связи с возникшим гипотоническим кровотечением произведена экстирпация матки.

Из 25 беременных с вращением плаценты 1 (4%) пациентке выполнена лапаротомия по Пфанненштилю, 24 (96%) – нижнесрединная лапаротомия. Разрез на матке был выполнен тремя разными способами: 1 (4%) женщине выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, 5 (20%) – корпоральное, 19 (76%) – донное. Экстирпация матки была произведена 22 (88%) пациенткам, метрoplastика – 3 (12%).

Для снижения объема кровопотери в группе беременных с вращением плаценты применялись различные профилактические методы. У 15 (60%) пациенток выполнена временная баллонная окклюзия

общих подвздошных артерий, объем кровопотери во время кесарева сечения при использовании данного метода составил в среднем 3800 мл. У пациенток, которым временная баллонная окклюзия не выполнялась, объем кровопотери составил 6300 мл.

Достоверной зависимости между индексом васкуляризации и объемом кровопотери нами не обнаружено, что требует продолжения научного поиска и осмысления полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое исследование у беременных с рубцом на матке и предлежанием плаценты должно сопровождаться прицельным поиском эхографических признаков врастания плаценты.

2. Методика трехмерного ультразвукового исследования с определением объемного кровотока и расчетом индекса васкуляризации позволяет расширить возможности диагностики врастания плаценты.

3. Последующее наблюдение и родоразрешение пациенток с выявленным врастанием плаценты необходимо осуществлять в медицинских учреждениях с достаточными ресурсами: наличием специалистов и методов эндоваскулярной хирургии и кровосберегающих технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство. СПб.: СпецЛит; 2001.

2. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе: руководство для врачей. Под ред. Милованова А.П., Буштыревой И.О. 2-е изд., доп. М.: МДВ; 2014.

3. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

4. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с врастанием плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:80-84.

5. Латышкевич О.А. Вростание плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Органосохраняющие операции: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015.

6. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):927-941.

7. Dandolu V, Graul AB, Lyons A, Matteo D. Obstetrical Hysterectomy, cesarean delivery and abnormal placentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jan 4;25(1):74-77.

8. Woldu SL, Ordonez MA, Devine PC, Wright JD. Urologic considerations of placenta accreta: a contemporary tertiary care institutional experience. *Urol Int*. 2014;93(1):74-79.

УДК: 618.177-07

СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д

Э. Н. Васильева^{3,4}, Л. И. Мальцева², Т. Г. Денисова^{1,3}, Л. И. Герасимова¹, Т. Н. Сидорова³, О. В. Федорова⁴

¹Кафедра акушерства и гинекологии, Государственное автономное учреждение Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

²Кафедра акушерства и гинекологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

⁴Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Городская клиническая больница №1» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Адрес переписки: 428000, г. Чебоксары, Красная площадь, 3.

E-mail: tomadenisova@rambler.ru

Дефицит витамина Д у беременных женщин и их детей – одна из основных проблем здравоохранения с потенциальными неблагоприятными последствиями для здоровья в целом. Витамин Д имеет отношение к «истокам развития», влияя на программирование развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Проведена оценка внутриутробного состояния плода и периода новорожденности детей, рожденных пациентками группы риска акушерских осложнений, с дефицитом витамина Д, получавшими и не получавшими витамин Д на протяжении всей беременности. Достоверно установлено, что чем выше уровень витамина Д у беременных, тем ниже уровень осложнений течения беременности, и наблюдаются более благоприятные исходы родов и выше качество здоровья новорожденных.

Ключевые слова: дефицит витамина Д, внутриутробное состояние плода, качество здоровья новорожденных, осложнения течения беременности, перинатальные осложнения, группа риска развития преэклампсии.

FETUS AND THE NEWBORN IN THE CONDITION OF VITAMIN D DEFICIENCY

E. N. Vasilieva^{3,4}, L. I. Maltseva², T. G. Denisova^{1,3}, L. I. Gerasimova¹, T. N. Sidorova³, O. V. Fedorova⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Doctors' Training Institute, Ministry of Health of Chuvash Republic

²Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russian Federation

³Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov

⁴Municipal Clinical Hospital №1, Ministry of Health of Chuvash Republic

Vitamin D deficiency in pregnant women and their children – is one of the essential healthcare issues, with adverse consequences for health in general. Vitamin D refers to «the roots of development», influences the programming of the fetus and the newborn and the subsequent risk of disease in childhood and adulthood. The estimation of fetal and neonatal period of the children born by patients with obstetric complications risk and vitamin D deficiency both receiving and not receiving vitamin D during pregnancy. It has been proved, that in the higher vitamin D levels in pregnancy the less complications in pregnancy were and more favorable outcomes and better health quality of newborns was.

Key words: vitamin D deficiency, fetal condition, neonatal health quality, complications of pregnancy, perinatal complications, risk of developing pre-eclampsia.

В настоящее время основная задача перинатологии заключается в определении как самих факторов высокого риска, так и в организации и проведении интенсивного наблюдения за здоровьем этих женщин и состоянием плода, а также в проведении необходимых лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение перинатальных осложнений [1–3].

Витамин Д имеет отношение к «истокам развития», влияя на программирование развития плода

и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Дети матерей с низким уровнем витамина Д в сыворотке крови во время беременности чаще болеют хроническими заболеваниями, такими как астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, резистентность к инсулину, шизофрения и другие. Эта зависимость называется эпигенетическим программированием развития плода и новорожденного, и последую-

ший риск формирования заболеваний в детстве и взрослой жизни может иметь огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения [4, 5].

Материнский (децидуальный) и плацентарный (трофобластический) компоненты плаценты имеют рецепторы к витамину Д. Развитие и формирование плаценты играет важную роль в благополучном течении беременности, и материнский дефицит витамина Д может обусловить неблагоприятные исходы. Период внутриутробного развития ребенка формирует характер иммунного ответа в зрелом возрасте. Курение матери, питание, дефицит витамина Д влияют на развитие легких и последующее развитие астмы и хронической обструктивной болезни легких [6, 7].

Поскольку большая часть перепрограммирования происходит в детстве, более глубокое понимание взаимодействия между генетикой и эпигенетикой можно наблюдать в период беременности и дальнейшего развития новорожденного. Эпигенетические изменения потенциально обратимы, они мало изучены, и прием витамина Д у беременных с дефицитом витамина Д остается дискуссионным – какие дозы принимать, какая продолжительность воздействия витамина Д необходима [8, 9].

Дефицит витамина Д у беременных женщин и их детей – одна из основных проблем здравоохранения, с потенциальными неблагоприятными последствиями для здоровья в целом. Превентивные стратегические меры должны обеспечить необходимый уровень витамина Д у женщин во время беременности и в период лактации [6, 9, 10].

Несмотря на большое количество информации, питанию матери и необходимости назначения витамина Д уделяется мало внимания в реализации эффективных профилактических мер по улучшению здоровья матери и плода и предотвращению развития хронических заболеваний в будущем.

Цель исследования – оценить внутриутробное состояние и период новорожденности детей, рожденных пациентками группы риска акушерских осложнений с дефицитом витамина Д, получавшими и не получавшими витамин Д на протяжении всей беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились беременные группы риска акушерских осложнений с дефицитом витамина Д: 1 – группа пациенток с высоким риском развития преэклампсии, с дефицитом витамина Д, получавшие только препарат кальция – 1,5 г, но не получавшие витамин Д, и их дети – 30 наблюдений; 2 – группа пациенток с высоким риском развития преэклампсии, с дефицитом витамина Д, получавшие препарат кальция – 1,5 г и витамин Д – 1500 Ед всю беременность, и их дети – 35 наблюдений.

Материалом исследования явилась периферическая кровь беременных и пуповинная кровь новорожденных. Было решено изучить содержание

витамина Д. Исследование уровня витамина Д проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия).

В ходе исследования информацию собирали выборочным методом путем выкопировки данных из статистической медицинской документации лечебно-профилактических учреждений. В этих целях использовались результаты анализа следующих медицинских документов:

- индивидуальной карты беременной и родильницы - форма №111/у;
- истории родов – форма №096/у;
- истории развития новорожденного – форма №097/у.

У беременных проводилось ультразвуковое мониторирование внутриутробного развития плода на сроках 10-14, 20-24, 30-34 недели, определялись предполагаемая масса, бипаритальный размер головки плода. Используемый цифровой ультразвуковой сканер экспертного класса TOSHIBA XARIO SSA-660A обеспечивает превосходное качество получаемых изображений. Технологии, воплощенные в этой полностью цифровой ультразвуковой системе, обеспечивают получение точных клинических данных. Основой ультразвукового сканера Xario является усовершенствованная системная платформа с цифровым устройством формирования эхосигнала. Использование современных технологий формирования изображения обеспечивает исключительно высокое качество визуализации как в В-режиме, так и в цветовых доплеровских режимах. Модуль улучшенного динамического потока (Advanced Dynamic Flow) позволяет показать в цвете кровотоки с высоким временным и пространственным разрешением, быстро и просто выполнить реконструкцию полученных 3D-данных. Возможна комбинация 3-мерных данных в серой шкале и цветовом доплеровском картировании с визуализацией взаимоотношения сосудистых структур и окружающих тканей. Особенностью 3-мерной реконструкции ультразвуковой системы Xario является исключительно быстрое формирование 3D-изображений. Трехмерная реконструкция в реальном времени (4D) выполняется с использованием специализированных датчиков, имеющих интегрированный 4D-модуль.

Проводилось ультразвуковое определение предполагаемой массы плода по формуле Шепарда ($m=10\exp\times(AC\times0,046-BPR\times AC\times0,0246+BPR\times0,166+1,2508)$) и по формуле Хэдлока 2 ($m=10\exp\times(1,335-0,0034\times AC\times FL+0,0316\times BPR+0,0457\times AC+0,1623\times FL)$), где BPR – бипаритальный размер головки, AC – окружность живота, FL – длина бедра.

Предполагаемая масса плода определялась по общепринятым формулам Жордания, Якубовой, Ланковица, Джонсона.

При несоответствии плода сроку гестации женщинам предлагалась медикаментозная терапия

по коррекции функционального состояния маточно-плацентарного комплекса.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение внутриутробного состояния плода проводилось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). При ультразвуковом исследовании на сроке 12-14 недель в основной группе риска развития преэклампсии (принимавшие витамин Д) были обнаружены ретрохориальные гематомы в 1 (2,9%) случае, а в контрольной группе (группе риска развития преэклампсии, не принимавшие витамин Д) – в 8 (26,4%) случаях.

Далее в основной группе (группе риска развития преэклампсии, принимавшие витамин Д) ультразвуковое исследование на сроке 22-24 недели не выявило отклонений в состоянии маточно-плацентарного комплекса в 32 (92,8%) случаях. В 2 (5,8%) случаях были обнаружены признаки плацентита, в 1 (2,9%) случае – гипоплазия плаценты.

В контрольной группе (группе риска развития преэклампсии, не принимавшие витамин Д) беременность, по результатам ультразвукового исследования в 22-24 недели, протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности – у 11 (36,3%), признаков плацентита – у 7 (23,1%), гипоплазии плаценты – в 7 (23,1%) случаях. Все пациентки были госпитализированы в акушерское отделение, где было проведено лечение по существующим стандартам.

В обеих группах оценивался биофизический профиль плода, УЗИ и доплерометрия.

При ультразвуковом исследовании на сроке 32-34 недели беременности степень зрелости плаценты у женщин основной группы исследования (группе риска развития преэклампсии, принимавшие витамин Д) была выявлена в 23 (66,7%) случаях 1 степень зрелости плаценты, предполагаемая масса плода составила – 2510±110 г. Был выявлен синдром задержки развития плода (СЗРП) I степени, ассиметричная форма – у 1 (2,9%) беременной. Нарушений кровотока и изменений кардиотокографии не было выявлено.

У беременных контрольной группы (группа риска развития преэклампсии, не принимавшие витамин Д) на сроке 32-34 недели беременности степень зрелости плаценты в 19 (62,7%) случаях соответствовала 2-3 степени зрелости, предполагаемая масса плода составила – 2240±124 г. Диагноз СЗРП I степени, ассиметричная форма, был выставлен 10 (33%) беременным, СЗРП II степени, ассиметричная форма – 2 (6,6%) беременным группы сравнения. Нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке (1А

степень) было обнаружено у 7 беременных с СЗРП I степени и 1 беременной с симметричной формой СЗРП в группе сравнения, нарушения плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке (1Б степень) – у 2 беременных с СЗРП II степени.

В группе риска развития преэклампсии, (принимавшие витамин Д) наблюдалась положительная динамика, подтвержденная темпом роста по данным ультразвуковой фетометрии, показателей кардиотокографии и кровотока в магистральных сосудах плода и пуповины, в связи с чем беременность пролонгировали до доношенного срока и допустили к родам через естественные родовые пути.

При оценке состояния новорожденных в исследуемой группе у беременных, принимавших витамин Д, в удовлетворительном состоянии родилось (оценка по Апгар 8-10 баллов) – 29 (84,1%) детей, обнаружена церебральная ишемия 1 степени у 4 детей (11,6%), церебральная ишемия 2 степени – у 2 детей (5,8%), церебральной ишемии 3 степени не отмечено.

В контрольной группе число детей, родившихся в гипоксии, было значительно больше: церебральная ишемия 1 степени – у 6 (19,8%) детей, церебральная ишемия 2 степени – у 3 (9,9%) детей, церебральная ишемия 3 степени – у 1 (3,3%).

Среди осложнений у новорожденных в группе риска развития преэклампсии (принимавшие витамин Д) отмечены: синдром гипервозбудимости – у 1 (2,9%), кефалогематома – у 1 (2,9%), гипербилирубинемия – у 3 (8,7%), внутриутробное инфицирование – у 2 (5,8%).

В контрольной группе (группе риска развития преэклампсии, не принимавшие витамин Д) у новорожденных было выявлено: синдром гипервозбудимости (в 5 раз чаще) – у 5 (16,5%), кефалогематома (в 4 раза чаще) – у 4 (13,2%), у 3 (9,9%) новорожденных отмечено внутрижелудочковое кровоизлияние, гипербилирубинемия – у 7 (23,1%).

Таким образом, определение истинной роли питания в эпигенетике, в программировании плода, особенно при дефиците витамина Д у беременных, позволит эффективно использовать эти знания в целях профилактики осложнений антенатального и постнатального периода.

ВЫВОДЫ

Выявлено, что у новорожденных детей пациенток группы риска развития преэклампсии, принимавших витамин Д, гипоксия плода тяжелой степени не наблюдалась, тогда как в контрольной группе составила 3,3%.

Достоверно установлено, что чем выше уровень витамина Д у беременных, тем лучше состояние маточно-плацентарного кровотока и внутриутробное состояние плода.

У новорожденных детей пациенток группы риска развития преэклампсии, принимавших витамин Д, отмечены более благоприятные исходы родов – у новорожденных детей было отмечено СЗРП I степени в 11 раз меньше, а СЗРП II степени – не отмечено, церебральная ишемия плода 1 степени – в 1,7 раза меньше, церебральная ишемия плода 2 степени – также меньше в 1,7 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Галина Т.В. Преэклампсия: резервы улучшения исходов для матери и плода: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2011.
3. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720-755.
4. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Шамитова Е.Н., Ассанский В.Г. Обеспеченность витамином Д пациенток с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
5. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина Д в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина.* 2013;7(76):45-51.

6. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кузенкова Т.В., Сашенко А.И., Карпова Е.В., Подтетнев К.С. Современный взгляд на патогенез и прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности. *Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».* 2009;5:162-168.

7. Andrew Thorne-Lyman, Wafaie W. Fawzi. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 Jul;26(suppl 1):75-90.

8. Hambidge KM, Krebs NF, Westcott JE, Garces A, Goudar SS, Kodkany BS, Pasha O, Tshetu ., Bose CL, Figueroa L, Goldenberg RL, Derman RJ, Friedman JE, Frank DN, Elizabeth M McClure, Stolka K, Das A, Koso-Thomas M, Sundberg S. Preconception maternal nutrition: a multi-site randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:111. Доступно по: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2393-14-111.pdf>.

9. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2009 March;7(1):2-19.

10. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of Vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Nov;15(6):567-579.

УДК: 618.2:618.14:612.1:611.14

ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕΜΕННОСТИ

А. Е. Волков

Кафедра акушерства и гинекологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: avolkov@aaanet.ru

Проведено проспективное исследование артериального и венозного компонентов маточной гемодинамики в динамике физиологической беременности у 73 соматически здоровых женщин. Ультразвуковое сканирование проводилось в динамике беременности: в сроки 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, 37-40 недель. Выявлено, что в динамике физиологической беременности происходит прогрессивное снижение резистентности в маточных артериях, сопровождаемое ростом скорости артериального притока с одновременной выраженной эктазией маточных вен, сочетающейся с достоверным увеличением пиковой, систолической, объемной скоростей венозного потока.

Ключевые слова: физиологическая беременность, гемодинамика, венозный компонент.

DOPLER PARAMETERS OF UTERINE VENOUS HEMODYNAMICS IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

A. E. Volkov

Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

A prospective study of arterial and venous components of uterine hemodynamic in the dynamics of physiological pregnancy in 73 somatically healthy women is done. Ultrasound scanning was carried out in the course of pregnancy: in terms of 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, 37-40 weeks. It was revealed that in the dynamics of normal pregnancy there is a progressive reduction of resistance in the uterine arteries, accompanied by a simultaneous marked increase in venous ectasia uterine arterial inflow rate, combined with a significant increase in peak, systolic, bulk velocity of venous flow.

Keywords: physiological pregnancy, hemodynamic, venous component.

Физиологическое развитие беременности во многом зависит от адекватности кровоснабжения матки, предопределяющего течение гестации, исход родов. Допплерометрия (ДПМ) – метод объективной неинвазивной оценки состояния гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе. Абсолютный приоритет исследований, посвященных доплерометрии в акушерстве, принадлежит работам, описывающим особенности артериального звена маточной гемодинамики. В настоящее время накоплен большой материал, свидетельствующий о достоверных изменениях кровотока в маточных артериях, обусловленных морфологическими изменениями спиральных артерий. Физиологическая неразрывная взаимосвязь и взаимозависимость артериального и венозного звеньев гемодинамики в едином функциональном комплексе «мать-плацента-плод» не вызывает сомнений. Венозная система малого таза, как часть общего круга кровообращения, описана еще более 300 лет назад, но и до настоящего времени она адекватно не изучена. Не теряют своей актуальности слова Б.К. Персиянинова, сказанные еще в начале прошлого века: «... вены играют большую роль в регуляции кровообращения, чем это обыкновенно полагают. Желательно, чтобы вены не оставались пасынком в

науке, как до сих пор, а наравне в общей сосудистой системой служили предметом изучения ... если заглянем в любой учебник по физиологии, ... то увидим, что в то время как артериям посвящаются целые главы, венам уделяется лишь немногие страницы» [1]. Описанная ситуация сохраняется до сих пор.

Существующие нормативные таблицы референсных доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях [2, 3] широко используются в практическом акушерстве. В настоящее время данные о доплерометрических характеристиках венозного звена маточной гемодинамики при физиологической беременности отсутствуют. Это и послужило поводом для данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование артериального и венозного компонентов маточной гемодинамики в динамике физиологической беременности у 73 соматически здоровых женщин. Все пациентки родили живых, доношенных детей в удовлетворительном состоянии. Осложнений течения послеродового периода не было. Маточный кровоток (a. et v. uterina) оценивали при триплексном ультразвуковом сканировании, проведенном на приборе экспертного класса Acuson Antares (США), в режиме цветового

доплеровского картирования (ЦДК) с использованием трансвагинального и трансабдоминального трансдьюсеров. Сканирование проводилось в динамике беременности: в сроки 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, 37-40 недель. Оценивали углозависимые показатели артериального кровотока: индексы сосудистого сопротивления: пульсационный индекс (Pi), индекс резистентности (Ri); пиковую систолическую (Ps) и конечную диастолическую скорости (Ed). При изучении венозного кровотока оценивали диаметр (мм), площадь маточных вен (см²), максимальную и минимальную линейную скорости потока (см/с.) (Tamx и Tamn), скорость объёмного кровотока (Volume Flow, л/мин.) в них. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы MSExcel-2003. Достоверное отличие признаков определяли с помощью t-критерия Стьюдента (при p=95%) с учетом коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистические результаты доплерометрических параметров маточной гемодинамики представлены в таблицах: артериального (табл. 1, 2) и венозного (табл. 3, 4) компонентов. Их представленных таблиц видно, что в динамике физиологически протекающей беременности выявлено снижение резистентности маточных артерий, максимально выраженной к 16 неделе гестации (достоверное снижение Pi и Ri – от $1,96 \pm 0,31$ до $0,72 \pm 0,04$, при $p < 0,01$ и от $0,79 \pm 0,1$ до $0,47 \pm 0,02$, при $p < 0,01$ соответственно). Это практически полностью совпадает с результатами М.В. Медведева и соавт. [2], Gómez O. и соавт. [3]. Кроме этого, обнаружено двукратное увеличение к концу беременности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока (от $49,73 \pm 7,69$ до $77,93 \pm 6,05$; при $p < 0,01$ и от $9,97 \pm 2,37$ до $41,12 \pm 4,14$; при $p < 0,01$ соответственно).

Таблица 1

Показатели гемодинамики в правой маточной артерии

Показатели ДГМ Срок гестации (нед.)	Pi	Ri	Ps	Ed	Tamx (см/с.)	Tamn (см/с.)
6-10	$1,96 \pm 0,31$	$0,79 \pm 0,1$	$49,73 \pm 7,69$	$9,97 \pm 2,37$	$18,55 \pm 2,94$	$9,04 \pm 1,52$
11-15	$1,37 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,01$	$62,58 \pm 3,95$	$19,71 \pm 1,36$	$36,78 \pm 2,48$	$16,18 \pm 0,91$
16-19	$1,09 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,03$	$74,78 \pm 10,15$	$27,34 \pm 3,63$	$36,44 \pm 3,36$	$17,97 \pm 1,82$
20-25	$0,97 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,01$	$82,81 \pm 6,44$	$36,58 \pm 3,01$	$40,57 \pm 2,04$	$19,62 \pm 1,06$
26-30	$0,94 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,02$	$87,18 \pm 11,96$	$38,95 \pm 6,12$	$50,07 \pm 7,41$	$25,50 \pm 4,06$
31-36	$0,81 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,01$	$89,64 \pm 5,04$	$45,15 \pm 2,83$	$59,96 \pm 3,21$	$28,51 \pm 1,60$
37-40	$0,72 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,02$	$77,93 \pm 6,05$	$41,12 \pm 4,14$	$57,77 \pm 4,58$	$27,92 \pm 2,39$

Таблица 2

Показатели гемодинамики в левой маточной артерии

Показатели ДГМ Срок гестации (нед.)	Pi	Ri	Ps	Ed	Tamx (см/с.)	Tamn (см/с.)
6-10	$1,99 \pm 0,13$	$0,78 \pm 0,02$	$44,70 \pm 5,86$	$9,07 \pm 1,01$	$21,85 \pm 4,15$	$8,38 \pm 1,33$
11-15	$1,28 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,01$	$66,61 \pm 3,34$	$23,21 \pm 1,47$	$40,54 \pm 2,34$	$18,78 \pm 1,02$
16-19	$0,96 \pm 0,06$	$0,56 \pm 0,02$	$72,37 \pm 4,88$	$31,94 \pm 2,44$	$46,15 \pm 2,71$	$23,98 \pm 1,64$
20-25	$1,01 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,01$	$74,95 \pm 4,93$	$37,27 \pm 2,47$	$46,22 \pm 2,72$	$22,65 \pm 1,38$
26-30	$1,02 \pm 0,11$	$0,57 \pm 0,02$	$76,27 \pm 4,67$	$31,86 \pm 3,24$	$41,05 \pm 2,96$	$20,04 \pm 1,54$
31-36	$0,91 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,01$	$86,94 \pm 4,92$	$41,88 \pm 3,04$	$56,49 \pm 3,23$	$27,46 \pm 1,63$
37-40	$0,72 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,02$	$72,84 \pm 5,08$	$39,71 \pm 3,71$	$56,40 \pm 3,81$	$27,85 \pm 2,09$

Динамическая оценка состояния венозного компонента маточной гемодинамики выявила следующее: начиная с ранних сроков гестации, отмечается прогрессивное увеличение диаметра маточных вен (от $3,3 \pm 0,6$ до $10,2 \pm 0,7$; при $p < 0,01$), площади (от $0,14 \pm 0,03$ до $0,52 \pm 0,10$; при $p < 0,01$). Кроме этого, выявлено достовер-

ное увеличение линейных скоростей венозного потока (Tamx и Tamn: от $8,56 \pm 2,17$ до $13,14 \pm 2,03$, при $p < 0,01$ и от $3,97 \pm 1,06$ до $6,21 \pm 1,03$; при $p < 0,05$ соответственно). Выявлено также значительное возрастание к концу беременности объёмного венозного оттока (от $0,024 \pm 0,009$ до $0,326 \pm 0,061$; при $p < 0,01$) в маточных венах.

Таблица 3

Показатели гемодинамики в правой маточной вене

Показатели ДПМ Срок гестации (нед.)	D (мм)	S (см ²)	Tamx (см/с.)	Tamn (см/с.)	Volume Flow (л/мин.)
6-10	3,33±0,66	0,10±0,03	8,56±2,17	3,97±1,06	0,024±0,009
11-15	4,73±0,24	0,44±0,24	13,01±0,79	5,88±0,37	0,081±0,010
16-19	6,44±0,61	0,38±0,06	11,98±1,42	5,33±0,68	0,126±0,029
20-25	7,89±0,40	0,55±0,05	12,12±0,65	5,63±0,31	0,198±0,021
26-30	7,56±0,66	0,48±0,08	13,02±1,53	5,56±0,67	0,171±0,046
31-36	9,01±0,38	0,69±0,05	11,41±0,60	5,74±0,40	0,241±0,029
37-40	10,2±0,70	0,89±0,13	13,14±2,03	6,21±1,03	0,326±0,061

Таблица 4

Показатели гемодинамики в левой маточной вене

Показатели ДПМ Срок гестации (нед.)	D (мм)	S (см ²)	Tamx (см/с.)	Tamn (см/с.)	Volume Flow (л/мин.)
6-10	4,05±0,41	0,14±0,03	7,23±0,86	3,32±0,42	0,032±0,009
11-15	4,21±0,22	0,16±0,01	12,16±0,80	5,60±0,39	0,059±0,007
16-19	5,84±0,56	0,30±0,05	11,94±1,62	5,50±0,79	0,095±0,018
20-25	6,87±0,37	0,42±0,04	12,70±0,73	5,76±0,38	0,190±0,031
26-30	6,11±0,64	0,31±0,05	11,98±2,02	4,93±0,89	0,094±0,021
31-36	7,96±0,47	0,57±0,09	11,64±0,65	5,39±0,33	0,180±0,029
37-40	7,59±0,65	0,52±0,10	11,85±0,98	5,30±0,53	0,185±0,067

При оценке артериального звена маточной гемодинамики выявлены относительно более низкие значения P_i и R_i на стороне прикрепления плаценты, что, вероятно, связано с более высоким уровнем васкуляризации этой области. В тоже время, более выраженные изменения венозного кровотока регистрировались с правой стороны матки, вне зависимости от латерализации плаценты. Это может быть связано с анатомическими особенностями (различиями) васкуляризации матки, системы венозного оттока, в частности.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильные положительные взаимосвязи между артериальным и венозным компонентами маточной гемодинамики. Так, в частности, максимальная усредненная линейная скорость и скорость объемного венозного потока находятся в прямой зависимости от сосудистого сопротивления в маточных артериях ($r=+0,776$) и пиковой систолической скорости в них ($r=+0,689$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в динамике физиологической беременности происходит прогрессивное снижение резистентности в маточных артериях, сопровождаемое ростом скорости артериального притока с одновременной выраженной эктазией маточных вен, сочетающейся с достоверным увеличением пиковой, систолической, объемной скоростей венозного потока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Персиянинов Б.К. Клинические наблюдения над соотношением между стазом и венозным давлением: Дис. ... д-ра медицины. СПб.; 1912.
2. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. Под ред. Медведева М.В. 8-е изд., перераб. и доп. М.: Реальное время; 2009.
3. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-132.

УДК: 618.14-005:618.36616.12-008.331.4

МАТОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

А. Е. Волков

Кафедра акушерства и гинекологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: avolkov@aanet.ru

Проведено проспективное исследование артериального и венозного компонентов маточной гемодинамики в динамике беременности, осложненной первичной артериальной гипотонией (1 группа; 75 пациенток). Группу сравнения составили 78 соматически здоровых женщин (2 группа). Ультразвуковое сканирование проводилось в сроки 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, 37-40 недель. Выявлено, что при беременности, осложненной первичной артериальной гипотонией, отмечается прогрессирующая флебоэктазия маточных сосудов, аналогичная таковой при физиологической гестации, в сочетании со снижением резистентности маточных артерий. Статистически достоверных отличий показателей, характеризующих маточный артериально-венозный кровоток, при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложненной артериальной гипотонией, выявлено не было.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипотония, маточная гемодинамика.

UTERINE HEMODYNAMICS IN PREGNANCY COMPLICATED HYPOTENSION

A. E. Volkov

Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

A prospective study of arterial and venous hemodynamic components of uterine dynamics in pregnancy complicated by a primary arterial hypotension-term (group 1, 75 patients) is done. The reference group comprised 78 somatically healthy women (group 2). Ultrasound scan was performed within the timeframe of 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, and 37-40 weeks. It was revealed that the pregnancy complicated by a primary arterial hypotension observed progressive fleboectasia of uterine blood vessels, similar to that of physiological gestation when combined with a decrease in resistance of the uterine arteries. Statistically significant differences of indicators characterizing uterine arterial-venous blood, with physiological pregnancy and pregnancy complicated by hypotension have been identified.

Keywords: pregnancy, arterial hypotension, uterine hemodynamic.

Артериальная гипотония у беременных – актуальная проблема современного акушерства, приводящая к различным осложнениям гестации и родов: раннему токсикозу (до 80%), гестозу (до 20-25%), преждевременным родам (до 20%), самопроизвольному прерыванию беременности (56,5%), аномалиям родовой деятельности (до 27%). Частота артериальной гипотонии у беременных колеблется от 4,2 до 32,4% [1]. Доказано, что артериальная гипотония во время беременности сопровождается гемодинамическими нарушениями вследствие образования многочисленных артериовенозных и артерио-артериальных анастомозов [2]. Поэтому практический интерес представляет изучение гемодинамики при беременности, осложненной артериальной гипотонией, состоянием с исходно «дефицитной» гемодинамикой.

Научная гипотеза – артериальная гипотония сопровождается прогрессирующей флебоэктазией в малом тазу в сочетании со снижением артериального маточного кровотока.

Цель исследования – оценка венозной гемодинамики матки при артериальной гипотонии в динамике беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование артериального и венозного компонентов маточной гемодинамики в динамике беременности, осложненной первичной артериальной гипотонией у 75 пациенток (1 группа). Артериальное давление находилось в пределах 100-90/70-60 мм рт. ст. Группу сравнения составили 78 соматически здоровых женщин (2 группа). Маточный кровоток оценивали при триплексном ультразвуковом сканировании, проведенном на приборе экспертного класса Acuson Antares (США), в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Сканирование проводилось в динамике беременности: в сроки 6-10, 11-15, 16-19, 20-25, 26-30, 31-36, 37-40 недель. Оценивали уголнезависимые показатели артериального кровотока [3]: индексы сосудистого сопротивления: пульсационный индекс (Pi), индекс резистентности (Ri); пиковую систолическую скорость (Ps) и конечную диастолическую скорость (Ed). При изучении венозного кровотока оценивали диаметр (мм), площадь маточных вен (см²), максимальную и минимальную линейную скорости потока, скорость

объёмного кровотока (Volume Flow, л/мин.) в них. Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладного пакета программ Statistica 6.0. Проводилось сравнение средних показателей (критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение показателей кровотока в аа. uterinae не выявило достоверных отличий в изучаемых группах, то есть характер артериальной гемодинамики в матке при беременности не зависел от уровня системного артериального давления. Не было выявлено также отличий артериального кровотока в матке в зависимости от латерализации сосуда. В обеих анализируемых группах женщин отмечено значительное снижение резистентности маточных артерий к 16 неделе гестации с одновременным, поч-

ти двукратным, увеличением пиковой систолической и конечной диастолической скоростей.

Динамическая оценка состояния венозного компонента маточной гемодинамики (рис. 1-3) у пациенток 1 группы выявила следующее: начиная с ранних сроков гестации, отмечается прогрессивное увеличение диаметра (от $3,9 \pm 0,5$ до $8,2 \pm 0,9$; $p < 0,01$), площади (от $0,12 \pm 0,07$ до $0,54 \pm 0,10$; $p < 0,01$), линейных скоростей потока ($8,06 \pm 2,17$ до $11,51 \pm 2,03$; $p < 0,01$), а также значительное возрастание объёмного венозного оттока (от $0,029 \pm 0,03$ до $0,145 \pm 0,05$; $p < 0,01$) в маточных венах. Аналогичная динамика показателей венозной гемодинамики отмечена и во 2 группе. Статистически достоверных отличий абсолютных показателей венозной гемодинамики в анализируемых группах не выявлено.

d v. dextra

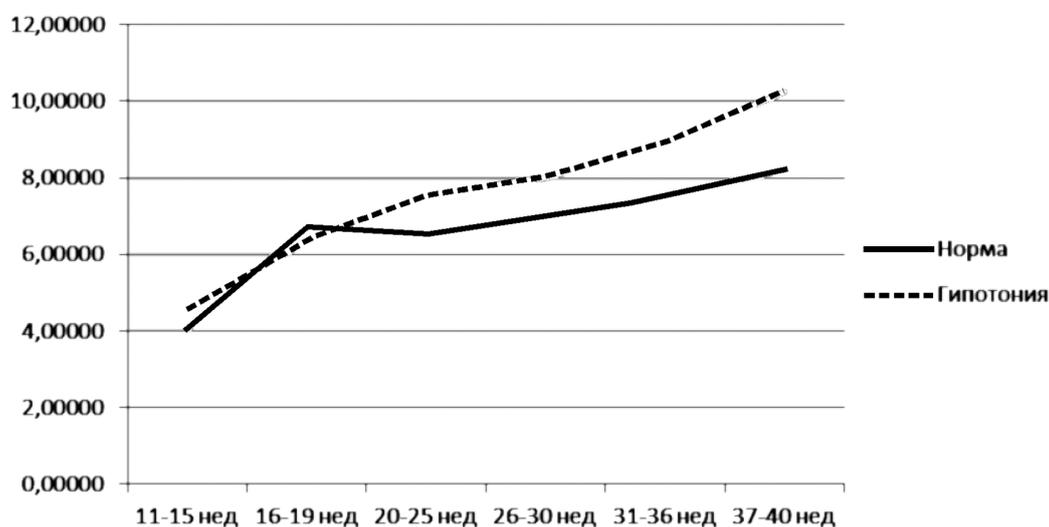


Рис. 1. Эволюция диаметра правой маточной вены в анализируемых группах.

s v. dextra

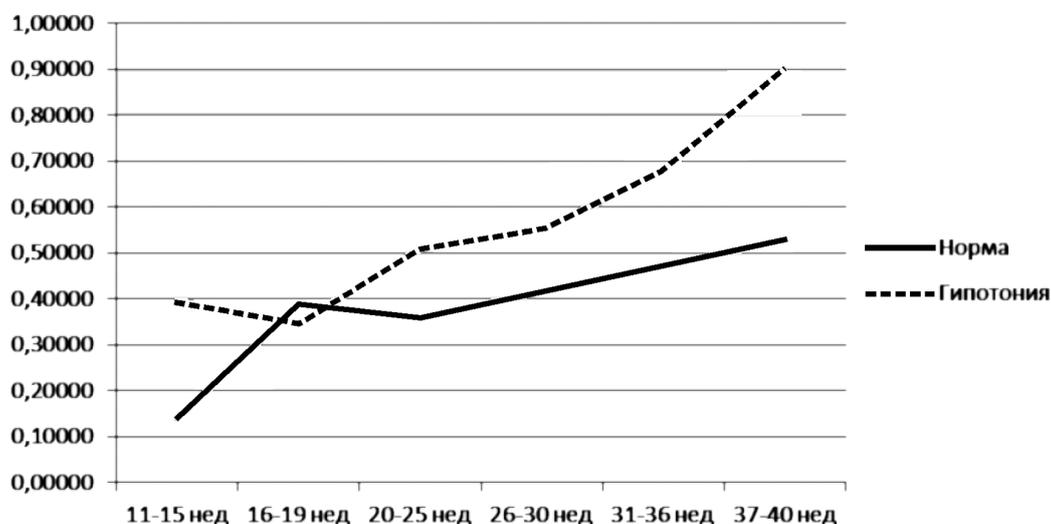


Рис. 2. Эволюция площади сечения правой маточной вены в анализируемых группах.

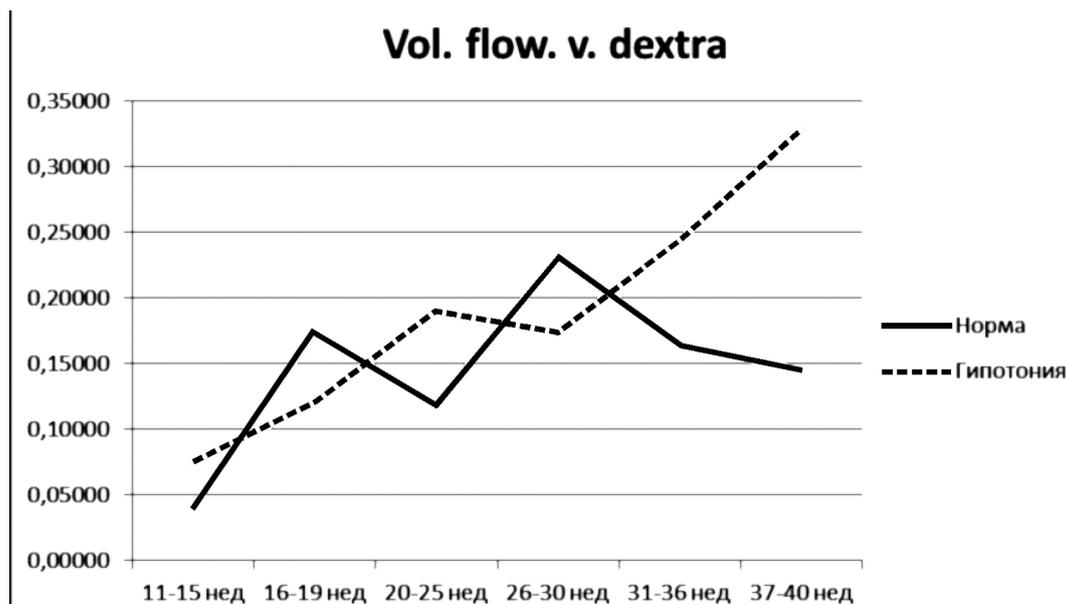


Рис. 3. Эволюция скорости объёмного кровотока в правой маточной вене в анализируемых группах.

ВЫВОДЫ

1. При беременности, осложненной первичной артериальной гипотонией, отмечается прогрессирующая флебоэктазия маточных сосудов, аналогичная таковой при физиологической гестации в сочетании со снижением резистентности маточных артерий.

2. При беременности, осложненной первичной артериальной гипотонией, нарушений маточной гемодинамики не выявлено.

3. Отсутствие статистически достоверных отличий показателей, характеризующих маточный артериально-венозный кровоток, при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложненной артериальной гипотонией,

свидетельствует об отсутствии влияния пониженного системного артериального давления на локальную маточную гемодинамику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

2. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. Под ред. Медведева М.В. 8-е изд., перераб. и доп. М.: Реальное время; 2009.

3. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-132.

УДК: 616.831-053.36:618.177-089.888.11

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Гришина, С. Б. Назаров

Отдел охраны здоровья детей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20.

E-mail: Lezgirush37@mail.ru

У детей, родившихся после экстракорпорального оплодотворения и зачатых естественным путем, определялась положительная динамика уменьшения частоты встречаемости и тяжести последствий перинатальных поражений центральной нервной системы к году жизни. Однако их уровень на первом году жизни у детей основной группы оставался на достоверно более высоком уровне, чем в группе контроля: в 1 месяц – за счет синдрома доброкачественной внутричерепной гипертензии, синдрома расстройства автономной вегетативной нервной системы и сочетания трех неврологических синдромов (синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии, синдром расстройства автономной вегетативной нервной системы, синдром задержки моторного развития); в год – за счет синдрома доброкачественной внутричерепной гипертензии и сочетания двух неврологических синдромов (синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии и синдром задержки моторного развития). Более высокая частота и тяжесть последствий перинатальных поражений центральной нервной системы в течение первого года жизни у детей, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности, в отличие от детей, зачатых естественным путем, обуславливает необходимость проведения им неврологического обследования, профилактических и коррекционных мероприятий уже на этапе раннего неонатального периода.

Ключевые слова: дети первого года, экстракорпоральное оплодотворение, перинатальные поражения центральной нервной системы.

FEATURES OF PERINATAL DAMAGE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF HYPOXIC GENESIS IN INFANT BORN AFTER IN VITRO FERTILIZATION

N. D. Gadzhimuradova, L. A. Pyhtina, O. M. Filkina, T. G. Grishina, S. B. Nazarov

Department of children's health, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkova, Ministry of Health of Russian Federation

The positive dynamics reducing the frequency of occurrence and severity of the effects the perinatal damage central nervous system was determined in children born after the in vitro fertilization and born in a natural way in a year of life. But their level for the first year of life was significantly higher in children of the main group than in the control group, in a 1 month of life due to a benign intracranial hypertension syndrome, a disorder of the autonomic nervous system syndrome and a combination of the three neurological syndromes (a benign intracranial hypertension syndrome, a disorder of the autonomic nervous system syndrome, motor development retardation syndrome), in a year of life – due to a benign intracranial hypertension syndrome and combination of two neurological syndromes (a benign intracranial hypertension syndrome and a motor development retardation syndrome). The more high the frequency and severity of the effects of perinatal damage of central nervous system during the first year of life in children born after the in vitro fertilization from singleton pregnancies, as opposed to children born in a natural way, leads to necessity of neurological examination of them, preventive and corrective actions already during the early neonatal period.

Key words: infant, in vitro fertilization, perinatal damage of central nervous system.

На современном этапе развития медицины решением проблемы как женского, так и мужского бесплодия является использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что часто является единственным способом иметь ребенка [1, 2]. По данным различных авторов, дети, родившиеся после ЭКО, чаще, чем зачатые естественным путем, имеют перинатальные поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС), что создает предпосылки для формирования у них различных нарушений здоровья и инвалидности [3,

4]. При гипоксических повреждениях головного мозга патологический процесс не ограничивается первичным очагом, возникают вторичные изменения с вовлечением ранее не поврежденных нейронов, формируя прогрессирующее течение энцефалопатии [5, 6]. Возможно, поэтому исход этого заболевания становится очевидным лишь тогда, когда возраст ребенка приближается к 1 году [7, 8]. Однако имеющиеся в литературе данные, обобщающие частоту встречаемости ПП ЦНС у детей, родившихся после ЭКО от одноплодной беременности,

разрозненны и не систематизированы, отсутствует полная картина формирования последствий ПП ЦНС у этих детей на первом году жизни, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования – выявить особенности частоты встречаемости и структуры последствий перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у детей, родившихся после ЭКО от одноплодной беременности, на первом году жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное, когортное, проспективное исследование детей, родившихся после ЭКО от одноплодной беременности и зачатых естественным путем, изучена частота встречаемости последствий ПП ЦНС и их структура в динамике – в 1 месяц и в год жизни. Все дети были рождены в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по программе ЭКО в 2012-2013 гг.

Были выделены 2 группы: основная – дети, родившиеся после ЭКО от одноплодной беременности (n=121); контрольная – дети, зачатые естественным путем от одноплодной беременности (n=121). Основная и контрольная группы детей были подобраны

парно-сопряженным методом и сопоставимы по гестационному возрасту, шкале Апгар, антропометрическим показателям при рождении.

Неврологический диагноз устанавливался неврологом на основании клинических и функциональных методов обследования (нейросонография, электроэнцефалография). Использовалась «Классификация ПП ЦНС у новорожденных», предложенная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, утверждённая Министерством здравоохранения Российской Федерации и рекомендованная к использованию для всех регионов России в 2000 году. Данная классификация включает также «Классификацию последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни».

Статистическую обработку материалов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установили, что у детей основной группы в 1 месяц жизни последствия ПП ЦНС гипоксического генеза выявлялись у 97,5% обследованных. При этом больше половины из них имели синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (СДВГ) (74,4%); каждый третий ребенок – синдром расстройства автономной вегетативной нервной системы (СРВНС) (39,7%) и задержки моторного развития (СЗМР) (37,2%) (рис. 1).

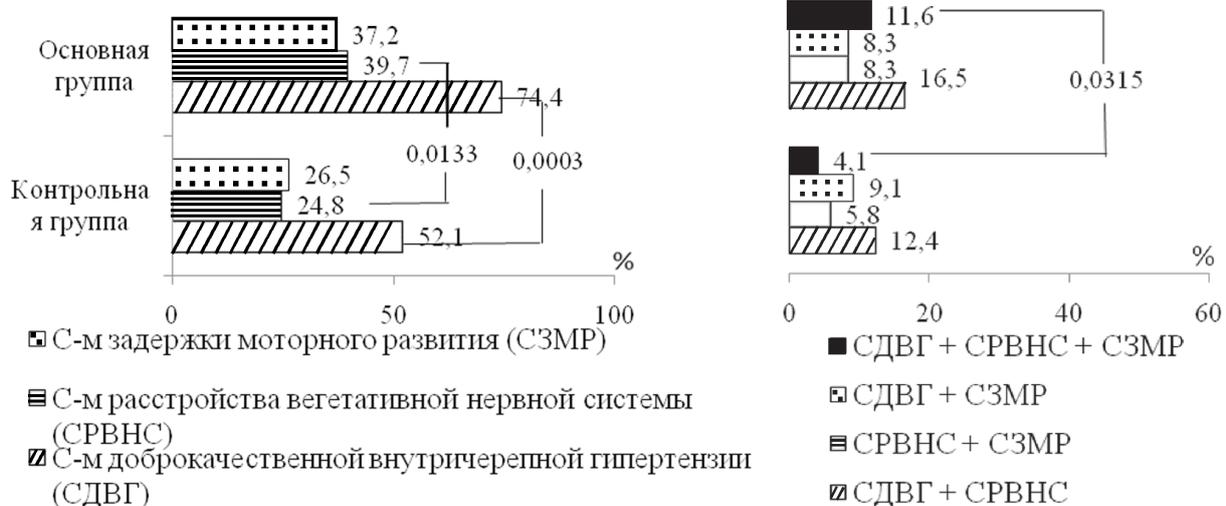


Рис. 1. Частота встречаемости неврологических синдромов ПП ЦНС у детей, родившихся после ЭКО и зачатых естественным путем от одноплодной беременности, в 1 месяц жизни (%).

Выявили, что в 1 месяц жизни детей основной группы, по сравнению с группой контроля, достоверно чаще выявлялись последствия ПП ЦНС (97,5% и 67,8% соответственно, $\chi^2=37,34$, $p=0,0000$), преимущественно в виде СДВГ (74,4% и 52,1% соответственно, $\chi^2=12,96$, $p=0,0003$) и СРВНС (39,7% и 24,8% соответственно, $\chi^2=6,13$, $p=0,0133$) и сочетания трех неврологических синдромов (СДВГ, СРВНС, СЗМР) (11,6% и 4,1% соответственно, $\chi^2=4,63$, $p=0,0315$) (рис. 1).

Анализ динамики последствий ПП ЦНС по-

казал, что к концу первого года жизни определялось уменьшение частоты встречаемости данной патологии у детей основной группы – в 1,5 раза (с 97,5% до 66,1% соответственно, $\chi^2=3,76$, $p=0,0525$), у обследованных контрольной группы – в 1,7 раза (с 69,7% до 39,7% соответственно, $\chi^2=4,56$, $p=0,0328$). Кроме того, имело место уменьшение числа детей с сочетанием неврологических синдромов в основной группе в 3,4 раза (с 44,6% до 13,2% соответственно, $\chi^2=29,02$, $p=0,0000$), в контрольной – в 12,7 раз (с 31,4% до 2,5% соответственно, $\chi^2=39,97$, $p=0,0000$).

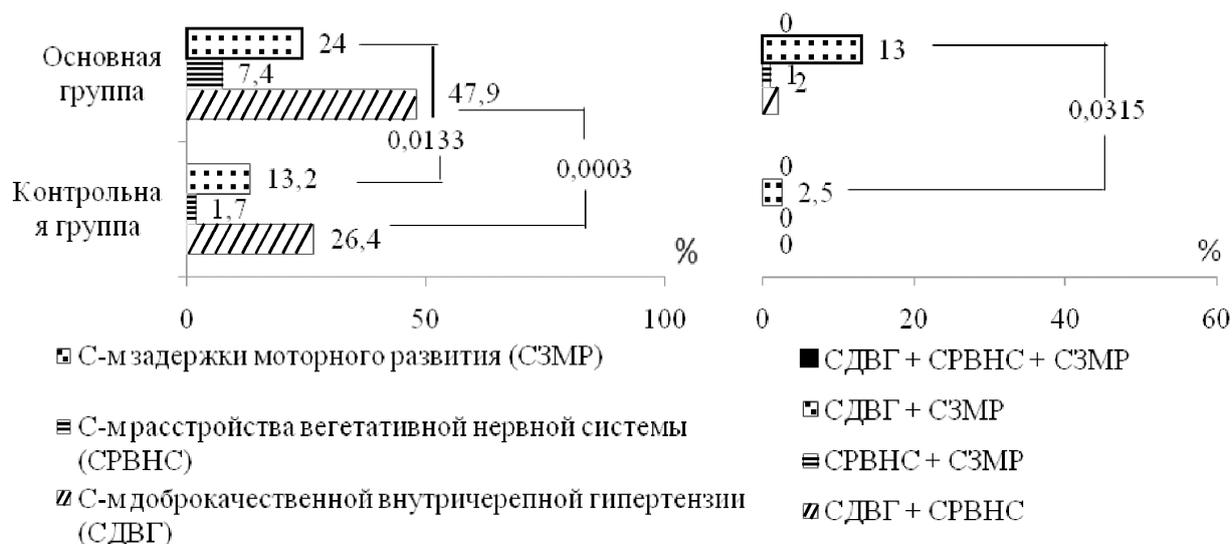


Рис. 2. Частота встречаемости неврологических синдромов ПП ЦНС у детей, родившихся после ЭКО и зачатых естественным путем от одноплодной беременности, в год (%).

В год жизни у детей основной группы последствия ПП ЦНС регистрировались у 66,1% детей. При этом практически у половины из них выявлялся СДВГ (47,9%), у каждого четвертого ребенка – СЗМР (24,0%), СРВНС имел место у 7,4% обследованных. Несмотря на положительную динамику частоты встречаемости последствий ПП ЦНС в обеих группах, число детей с данной патологией в основной группе в год жизни было больше, чем в группе контроля (66,1% и 39,7% соответственно, $\chi^2=12,97$, $p=0,0003$), преимущественно за счет СДВГ (47,9% и 26,4% соответственно, $\chi^2=11,96$, $p=0,0005$), СЗМР (24,0% и 13,2% соответственно, $\chi^2=4,61$, $p=0,0317$) и сочетания двух неврологических синдромов (СДВГ и СЗМР) (13,0% и 2,5% соответственно, $\chi^2=4,58$, $p=0,0315$) (рис. 2).

В структуре последствий ПП ЦНС в 1 месяц жизни у детей как основной, так и контрольной группы на первом месте диагностировался СДВГ (49,2% и 50,4% соответственно); на втором месте в основной группе – СРВНС, в контрольной – СЗМР (26,2% и 24,0% соответственно); на третьем месте в основной группе – СЗМР, в контрольной – СРВНС (25,6% и 24,0% соответственно). В год жизни у детей как основной, так и контрольной группы структура последствий ПП ЦНС не различалась: на первом месте диагностировался СДВГ (63,0% и 64,0% соответственно), на втором – СРВНС (31,5% и 32,0% соответственно), на третьем – СЗМР (5,4% и 4,0% соответственно).

ВЫВОДЫ

1. У детей, родившихся после ЭКО и зачатых естественным путем, определялась положительная динамика уменьшения частоты встречаемости и тяжести последствий ПП ЦНС к году жизни. Однако их уровень на первом году жизни у детей основной

группы оставался на достоверно более высоком уровне, чем в группе контроля, в 1 месяц – за счет СДВГ, СРВНС и сочетания трех неврологических синдромов (СДВГ, СРВНС, СЗМР); в год – за счет СДВГ и сочетания двух неврологических синдромов (СДВГ и СЗМР).

2. Более высокая частота и тяжесть последствий ПП ЦНС в течение первого года жизни у детей, родившихся после ЭКО от одноплодной беременности, в отличие от детей, зачатых естественным путем, обуславливает необходимость проведения им неврологического обследования, профилактических и коррекционных мероприятий уже на этапе раннего неонатального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эверест Л.С., Галонский В.Г., Теппер Е.А., Волынкина А.И., Тарасова Н.В. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(1):65-69.
2. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): руководство для врачей. Под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В. М.: МИА; 2004.
3. Новикова Н.О., Ипполитова Л.И. Особенности раннего неонатального периода у детей после экстракорпорального оплодотворения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(2):271-273.
4. Стасова Ю.В., Терещенко В.А. Особенности здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий по данным ПЦ СО. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014;4(4):333.

5. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006;51(4):41-46.

6. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;2:4-6.

7. Зайниддинова Р.С. Клинико-биологическая оценка тяжести течения церебральной ишемии у

детей различного гестационного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2006.

8. Филькина О.М., Чаша Т.В., Самсонова Т.В., Сотникова Н.Ю., Беликова М.Э., Кудряшова А.В., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Кочерова О.Ю., Пыхтина Л.А., Шанина Т.Г., Боброва Е.А. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье. Иваново: Иваново; 2007.

УДК: 618.177-07

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Л. И. Герасимова¹, М. С. Денисов², Н. В. Шувалова³, Т. Г. Денисова^{1,2}

¹Кафедра акушерства и гинекологии, Государственное автономное учреждение Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

²Кафедра акушерства и гинекологии; ³кафедра фармакологии, клинической фармакологии и биохимии Медицинского факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Адрес переписки: 428000, г. Чебоксары, Красная площадь, 3.

E-mail: tomadenisova@rambler.ru

Качество репродуктивного здоровья девушек, вступающих в фертильный возраст, оказывает прямое влияние на демографические процессы. Репродуктивное здоровье студентов заслуживает внимания ввиду больших социальных ожиданий от этой группы молодежи. В настоящее время установлено, что дефицит витамина D является этиопатогенетическим фактором развития широкого спектра острых и хронических заболеваний. Рецепторы к витамину D обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички, и в гипофизе. Следует предположить, что дефицит витамина D может обусловить нарушения репродуктивного здоровья. Проанализирован анамнез менструальной функции и изучено содержание витамина D у девушек-студенток с нарушениями менструальной функции. По результатам исследования у всех девушек-студенток с нарушениями менструальной функции обнаружен дефицит витамина D.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, девушки-студентки, нарушения менструальной функции, дефицит витамина D.

VITAMIN D PROVISION OF FEMALE STUDENTS WITH MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS

L. I. Gerasimova¹, M. S. Denisov², N. V. Shuvalova³, T. G. Denisova^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Doctors' Training Institute, Ministry of Health of Chuvash Republic

²Department of Obstetrics and Gynecology, ³Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov

Reproductive health of the girls of fertility age influences the demographic processes. Reproductive health of students requires attention due to high social expectations for this group of young people. Nowadays it has been defined that vitamin D deficiency affects a wide range of acute and chronic diseases. Receptors to vitamin D are found in reproductive tissues, including the ovaries, uterus, placenta, testicles and in pituitary gland, so there is an association of vitamin D with many troubles in the field of reproductive health. The following has been analyzed: the medical history of the menstrual function in female students, the content of vitamin D in female students with menstrual function disorders. It has been defined vitamin D deficiency in the girls with menstrual dysfunction.

Key words: reproductive health, female students, menstrual dysfunction, vitamin D deficiency.

Репродуктивное здоровье является неотъемлемой составляющей здоровья человека и имеет важнейшее значение для дальнейшего воспроизводства населения и обеспечения стабильного развития общества. Проблема репродуктивного здоровья девушек и женщин стала центром внимания здравоохранения, так как качество репродуктивного здоровья определяет здоровье нации, проблемы демографии и является основой процветания России. Прямое влияние на демографические процессы оказывает состояние репродуктивного здоровья девушек, вступающих в фертильный возраст [1–3].

Медико-демографическая ситуация в стране характеризуется снижением рождаемости, что во многом связано с неудовлетворительным состояни-

ем репродуктивного здоровья молодежи, вступающей в фертильный возраст. Именно в этом возрасте завершается физическое и психическое развитие, половое созревание, формируется репродуктивный потенциал. Но, к сожалению, для этого возраста характерны и основные дисфункциональные нарушения, в том числе и в репродуктивной сфере [2, 4].

Репродуктивное здоровье студентов заслуживает особого внимания ввиду больших социальных ожиданий от этой группы молодежи. Потребность в реализации себя в роли супруга и родителя относится к основным потребностям человека в том возрасте, к которому относится студенчество [5, 6].

Витамин D – важный прегормон, участвующий во многих метаболических процессах. В настоящее время установлено, что дефицит витамина D затра-

гивает широкий спектр острых и хронических заболеваний. Экспертами ВОЗ (2010) подчеркивалось, что статус витамина D очень важен в профилактике большого количества отклонений в функционировании организма человека. Выявлена связь дефицита витамина D с длительным течением многих заболеваний.

Поскольку VDR и 1 α -гидроксилазы обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички, и в гипофизе, можно с высокой долей вероятности предположить наличие связи дефицита витамина D с многими проблемами в области репродуктивного здоровья [7, 8].

Витамин D индуцирует более 3000 генов, многие из которых играют определенную роль в развитии плода, 26 из них имеют широкий спектр проверенных биологических действий, в том числе ингибирование клеточной пролиферации и индукции конечной дифференцировки, ингибирование ангиогенеза и продукции ренина, стимуляция выработки инсулина и производство макрофагов, индукция апоптоза [9, 10]. Экспериментальные исследования показали, что при развитии дефицита витамина D у самок крыс меняется брачное поведение и наблюдается снижение уровня рождаемости. Так как уровень 1,25 (ОН) 2D3 определяет модуляцию активности яичников, наблюдались гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазия матки, нарушение фолликулогенеза, аномальное развитие фолликулов, бесплодие [11].

Целью исследования являлась оценка обеспеченности витамином D девушек-студенток с нарушениями менструальной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Девушкам с нарушениями менструальной функции (68 пациенток: 22 – с дисфункциональными маточными кровотечениями; 18 – с аменореей; 28 – с альгоменореей – исследуемая группа) был определен уровень витамина D в крови. Также 23 пациентки с физиологическим менструальным циклом составили контрольную группу. Забор крови осуществлялся из локтевой вены в пробирку в объеме 5,0 мл. Исследование уровня витамина D проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия). Для определения 25-ОН витамин D использовался иммуноферментный набор для количественного определения 25-гидроксивитамина D и других гидроксированных метаболитов в сыворотке крови (Набор IDS OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D). Принцип метода IDS OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D тест основан на методе иммуноферментного анализа, в котором количественно определяются 25-ОН Vit D и другие гидроксированные метаболиты в сыворотке и плазме. Калибраторы, контроли и образцы разводятся биотинилированным 25-ОН Vit D. В ходе реакции 25-ОН Vit D калибраторов, контролей и образцов конкурирует с биотинилированным 25-ОН

Vit D за места связывания на высоко специфичных овечьих анти-25-ОН Vit D антителах, сорбированных в лунках планшета в течение 2-х часов при комнатной температуре. После аспирации реагента и промывки в планшет добавляется пероксидаза хрена, конъюгированная с авидином, формируется комплекс, количественно определяемый далее в ходе инкубации с субстратом ТМБ. Интенсивность развившейся окраски обратно пропорциональна содержанию 25-ОН Vit D в стандарте/образце/контроле. По результатам измерения контролей строится калибровочная кривая, концентрация 25-ОН Vit D в образцах определяется с использованием данной кривой. Признанный критерий оценки экзогенной обеспеченности витамином D – уровень 25-ОН Vit D в крови: нормальное содержание в крови – 20-35 нг/мл, недостаток – 10-20 нг/мл, дефицит – гиповитаминоз – 10 нг/мл и ниже, авитаминоз – ниже 5 нг/мл. Гипервитаминоз D – выше 70 нг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализирован анамнез менструальной функции девушек-студенток и обнаружено, что у 13 девушек с дисфункциональными маточными кровотечениями (58,5% случаев) наблюдалось позднее наступление менархе – после 13 лет; в настоящий момент отмечены нерегулярные менструации у 14 девушек (63,0%), а у остальных – в настоящее время менструации регулярные, но при этом наблюдаются сбои один раз в 2-3 месяца; гиперполименорея выявлена у 8 девушек (36,0%).

Среди девушек с альгоменореей у 20 (71,4%) наступление менархе отмечалось до 12 лет, а у девушек с аменореей первые менструации отмечались и в 14, и в 15, и в 16 лет, затем – периоды отсутствия менструаций от 5-6 месяцев до 1-2 лет, пока они не обратились за медицинской помощью.

Анализ антропометрических данных показал, что у девушек-студенток с такими нарушениями менструальной функции, как дисфункциональные маточные кровотечения и альгоменорея индекс массы тела чаще соответствовал 17-18 кг/м², а у девушек с аменореей – 26-27 кг/м².

При исследовании содержания витамина D в крови отмечено, что у девушек-студенток с физиологическим менструальным циклом (контрольная группа) уровень витамина D в пределах нормальной экзогенной обеспеченности и составил 22,5 \pm 1,3 нг/мл ($p \geq 0,01$).

Выявлено что у студенток с альгоменореей уровень витамина D снижен и составил 17,7 \pm 1,6 нг/мл; у девушек-студенток с дисфункциональными маточными кровотечениями также отмечен дефицит

витамина D – $14,7 \pm 1,6$ нг/мл; а у девушек с аменореей обнаружен самый низкий уровень витамина D – $11,7 \pm 1,8$ нг/мл ($p \geq 0,01$).

Таким образом, дефицит витамина D не может считаться проблемой прошлого, так как существуют доказательства целого ряда возможных неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья женщин, связанных с низкой обеспеченностью витамином D. Дефицит витамина D у женщин начинает ассоциироваться с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития нарушений менструальной функции. Назначение препарата витамина D, возможно, благотворно повлияет на состояние репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

У девушек-студенток с нарушениями менструальной функции выявлен дефицит витамина D, причем выраженный дефицит витамина D выявлен у девушек-студенток с аменореей и индексом массы тела $26-27$ кг/м².

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
3. Tesso DW, Fantahun MA, Enquselassie F. Parent-young people communication about sexual and reproductive health in E/Wollega zone, West Ethiopia: Implications for interventions *Reproductive Health*. 2012;9:13. Доступно по: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/pdf/1742-4755-9-13.pdf>.
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Яцкевич Н.М. Гинекологическая заболеваемость студенток: факторы риска, возможности прогнозирования, ранней диагностики, профилактики и реабилитации: Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2004.
6. Ajuwon AJ, Olaleye A, Faromoku B, Ladipo O. Sexual behavior and experience of sexual coercion among secondary school students in three states in North Eastern Nigeria. *BMC Public Health*. 2006;6:310. Доступно по: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-6-310.pdf>.
7. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гунин А.Г., Тришина Е.Н. Дефицит витамина D во время беременности и грудного вскармливания (обзор литературы). *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4. Доступно по: <http://www.science-education.ru/article/view?id=21135>
8. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013;7(76):45-51.
9. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of Vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Nov;15(6):567-579.
10. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720-755.
11. Halloran BP, DeLuca HF. Influence of vitamin D deficiency on fertility and reproductive ability in the female rat. *J Nutr*. 1980 Aug;110(8):1573-1580.

УДК: 618.19-006.6-07-089:615.357

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН С СОПУТСТВУЮЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНО-РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ АППЛИКАЦИЙ ПРОГЕСТЕРОНА КАК ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. Ю. Громовенко

*Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону»**Адрес переписки: 344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3.**E-mail: elen511111@yandex.ru*

В статье рассматривается общность патогенетических процессов развития фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) и рака молочной железы (РМЖ), обсуждается прямая зависимость развития ФКМ и РМЖ от гормональных нарушений в молочных железах (МЖ). Одним из ведущих факторов развития патологии молочных желез является дисбаланс соотношения половых стероидов в сторону преобладания эстрогенов при абсолютном или относительном дефиците прогестерона. В данной статье показано влияние дефицита прогестерона и на формирование высокой рентгеномаммографической плотности ткани молочной железы, что также является прямым фактором риска РМЖ. Автор наглядно доказал, что профилактика РМЖ лежит в основе своей в профилактике развития ФКМ совсем на ранних этапах ее развития, а именно – при дисгормональных состояниях молочной железы (МЖ). И обязательным условием профилактики является восполнение дефицита прогестерона в тканях МЖ. Это может быть достигнуто местными аппликациями прогестерона в лечебной форме в виде геля прожестожель. Таким образом, в современной медицине патогенетическое лечение ФКМ направлено на профилактику РМЖ.

Ключевые слова: дисгормональные состояния молочных желез, доброкачественные болезни молочных желез, пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни, высокая рентгеномаммографическая плотность, риск развития рака молочной железы, гиперэстрогения, прогестерондефицитные состояния, патогенетическая терапия, местные аппликации прогестерона, профилактика рака молочной железы.

DISHORMONAL STATES OF MAMMARY GLANDS IN WOMEN WITH CONCURRENT MENSTRUAL- REPRODUCTIVE FUNCTION DISTURBANCES. A COMPLEX APPROACH TO MAMMARY GLAND EXAMINATION AND TREATMENT WITH PROGESTERONE APPLICATION AS BREAST CANCER PREVENTION

Ye. Yu. Gromovenko

Clinical and diagnostic center «Health», Rostov-on-Don

The article discusses the similarity of breast cancer (BC) and fibrocystic mastopathy (FCM) pathogenic behavior. It has been proved that hormonal components complex disorders are directly associated with FCM and BC development. Among the contributors of disease development are hyperestrogenic factor and progesterone deficiency in women. In the present article it is demonstrated that progesterone deficiency also influences the development of high x-ray mammography density of breast tissue, which is also the factor directly associated with further BC development. It is demonstrated clearly that breast prevention basis is prophylaxis of FCM development at the earliest stages of disease that is in dishormonal state of mammary glands. And the necessary condition for prevention is compensation of progesterone deficiency in breast tissues. This can be achieved by local application of progesterone in the form of prozhestozhel-cream. Therefore in modern medicine the pathogenic treatment of FCM is aimed to prevent a BC.

Key words: dishormonal states of the mammary glands, benign breast diseases, proliferative fibrocystic disease, high x-ray mammographic density, breast cancer risk, hyperestrogenia, progesterone deficit states, pathogenetic therapy, local applications of progesterone, breast cancer prevention.

Доброкачественные заболевания молочных желез являются частой патологией у женщин различных возрастных групп. И в зарубежной, и в отечественной литературе терминология, обозначающая эту патологию, чрезвычайно разнообразна: «мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь» (ФКБ), «доброкачественная болезнь груди», «фиброадено-

матоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез» [1, 2].

Клинически данные состояния проявляются масталгией, отеком, диффузными и узловыми уплотнениями в ткани молочной железы (МЖ), возможно, патологическими выделениями из сосков. Данная

патология встречается у 25-30% женщин в возрасте до 30 лет и более чем у 60% – старше 30-40 лет. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что дисгормональные состояния молочных желез приводят к функциональным нарушениям и в запущенных случаях развития – к морфологическим изменениям в виде узловых форм фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) и злокачественных новообразований (ЗНО), имеющих общую этиологию и, в большинстве случаев, общие факторы риска. По данным Международного Агентства по изучению рака, в 2012 году в мире выявлено более 14 миллионов ЗНО (в 2008 – 12,7 миллиона), из них 1,7 миллиона – рак молочной железы (РМЖ). К 2025 году ожидается 19,3 миллиона случаев ЗНО. В России с 1985 года РМЖ занимает I место в структуре ЗНО женского населения и составляет 22%. ЗНО молочных желез встречаются в 3-35 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30-40 раз чаще при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез. При этом фиброзно-кистозная форма мастопатии составляет до 30-40% в структуре нераковых заболеваний молочных желез, а дисгормональные состояния – до 70% [3, 4].

С другой стороны, дисгормональные состояния молочных желез более чем в 75% случаев сочетаются с различными клиническими формами гинекологической патологии, преимущественно с нейроэндокринными нарушениями менструальной и репродуктивной функций. На развитие и функцию молочных желез влияет комплекс гормонов: рилизинг-факторы гипоталамуса, гонадотропные гормоны гипофиза (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны), хорионический гонадотропин, пролактин, тиреотропный гормон, кортикостероиды, инсулин, эстрогены, прогестерон и андрогены.

Эстрадиол (гормон эстрогенового ряда) оказывает наиболее важную роль в функционировании молочной железы. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 20 раз выше, чем в сыворотке крови. Мы знаем, что эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия протоков молочной железы [5], стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани железы. Избыток эстрадиола в тканях молочной железы сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковых соединений ткани. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ, осуществляя митогенный эффект за счет активации выработки протеинов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления. При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью пролиферации и апоптоза кле-

ток. Прогестерон же в пределах эпителия протоков блокирует пролиферацию, обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток млечных протоков, уменьшает проницаемость капилляров, уменьшает отек соединительнотканной стромы [6, 7]. Опубликованные данные проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что пролиферативные формы ФКБ, как без атипии, так и с атипией, достоверно повышают риск РМЖ; данным пациенткам необходимо применение мер профилактики, таких как дополнительные методы скрининга [8–10].

Среди доброкачественных изменений молочных желез наиболее часто встречается железисто-фиброзная мастопатия, аденоз, фиброзно-кистозная мастопатия, одиночные или множественные кисты. Из литературных источников, при сравнительном анализе гормонального исследования отмечена взаимосвязь развития гиперпластических процессов в молочных железах и абсолютной или относительной гиперэстрогении [11, 12], причем для пациенток с генитальным эндометриозом характерна наиболее тяжелая форма дисгормональной патологии – железисто-фиброзная мастопатия, а на фоне воспалительных процессов в малом тазу, гиперандрогении и миомы матки наиболее частыми и характерными изменениями в молочных железах были наиболее легкие различные формы кистозно-фиброзных изменений в молочных железах.

Одним из характерных признаков диффузных дисгормональных дисплазий молочных желез является выраженность процессов фиброобразования и нарушение регресса железистой ткани, что приводит к снижению диагностической ценности маммографии и повышает значимость качественной оценки исследуемых изменений методом комплексной ультразвуковой (УЗ) диагностики [13].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе многопрофильного центра Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону» в 2015 году клиническому обследованию, наблюдению и сравнительному анализу были подвергнуты 280 женщин с различными формами ФКМ. У всех женщин присутствовали явления мастодинии (масталгии), возникавшие предменструально или имевшиеся в течение всего менструального цикла. Были отобраны женщины с длительностью заболевания от 1 месяца до 1 года. Возраст пациенток варьировал от 18 до 49 лет. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, клиническое, маммографическое, комплексное УЗ-исследование (В-режим, УЗ-ангиография, цветовое и энергетическое доплеровское картирование, УЗ-эластография), исследование гормонального статуса [14, 15]. У всех пациенток имелась сопутствующая гинекологиче-

ская патология: нарушения менструального цикла, меналгии, все они наблюдались у гинеколога и получали заместительную гормональную терапию.

Всем пациенткам с явлениями мастодинии, масталгии был назначен прожестожель трансдермально на молочные железы в различных лечебных схемах: во второй фазе цикла ежемесячно в течение трех месяцев, ежедневно в течение трех месяцев и на полгода: три месяца ежедневно и с целью пролонгации эффекта еще в течение трех месяцев – во 2-й фазе цикла. Последняя схема применялась, в основном, женщинам с выраженной плотностью железисто-фиброзной ткани. Совместно с прожестожелем назначали мастодинон и (или) энзимотерапию [16–18].

Набранные группы женщин не прекращали прием заместительной гормональной терапии. Все наблюдаемые пациентки были контрольно осмотрены и обследованы через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современный комплекс серошкальных и доплеровских ультразвуковых методик позволяет выявлять в В-режиме нарушение архитектоники молочных желез диффузного и очагового характера, проводить дифференциальную диагностику этих изменений и оценивать характер (нормальный или патологический) васкуляризации молочных желез [19, 20]. Диффузные дисгормональные дисплазии были выявлены: у 125 пациенток (I группа) – с преобладанием железистого компонента, у 105 (II группа) – с преобладанием кистозного компонента и у 50 (III группа) – с преобладанием фиброзного компонента. Изменение процентного соотношения патологических изменений молочных желез связано с увеличением в этой группе числа пациенток с относительной гиперэстрогенией, сочетанием гиперпластических изменений в молочных железах с гиперплазией эндометрия.

Эхографически при железистом варианте дисплазий отмечено увеличение толщины слоя паренхимы желез (до 20-23 мм), паренхима имеет более высокую эхогенность за счет чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов среди менее эхогенных структур, уменьшение толщины пре- и ретромаммарного слоя (средние значения – 2 (1-3) мм). При проведении доплерографии выявлено локальное увеличение скоростных показателей кровотока. Средние значения скоростей кровотока составили: V_{max} – 0,16 (0,15-0,17) м/с; V_{min} – 0,06 (0,05-0,07) м/с; RI – 0,6 (0,5-0,7); PI – 1,13 (1,12-1,15).

У пациенток II группы основным признаком при УЗ-сонографии явилось наличие кистозного компонента различной степени выраженности, единичного или множественного, или в виде отдельного конгломерата мелких кист в толще фиброзной ткани, размерами 4-8 мм, в отдельных случаях – до 1,0 см ($\pm 0,2$ см). В большинстве случаев – у 60 (57%) женщин – кисты выявлены в обеих молочных железах,

у 15 (14%) – преимущественно в одной из желез. Относительное увеличение железистого слоя было отмечено у 30 (29%) и составило 16 (14-18) мм, причем, в зависимости от клинических проявлений кистозных изменений, крупные кисты подвергались предварительной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием материала.

У всех пациенток III группы достоверным эхографическим признаком явилось увеличение толщины фиброгландулярного слоя до 15 (13-17) мм, выраженное повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование связок Купера. При данной форме дисгормональной дисплазии отмечено увеличение количества включений жировой ткани, увеличение пре- и ретромаммарной клетчатки. На фоне дисгормональных процессов в молочных железах дуктоэктазия, преимущественно центральных протоков, в 1 и 2 фазе менструального цикла встречается достаточно часто, что было подтверждено и в нашем случае. Определялись множественные или единичные млечные протоки, диаметр которых, по нашим исследованиям, составил 2,5-3,5 мм, стенки протоков были частично утолщены, извиты, с карманообразными расширениями до 3,8-4,6 мм и кистовидными видоизменениями до 5,0-5,5 мм преимущественно главных протоков. При дисгормональных процессах молочные железы нагрубают и достаточно болезненны при пальпации, в связи с чем сложно добиться при проведении исследования оптимального равномерного давления УЗ-датчиком на поверхность молочной железы, следствием чего редко могут возникать различные артефакты в виде акустических теней и зон сниженной видимости. Однако, клиническая и комплексная УЗ-динамика наблюдений выявленных изменений позволяют исключить злокачественный процесс.

Независимым фактором риска развития РМЖ является высокая маммографическая плотность. В многочисленных исследованиях показано, что ее повышение ассоциируется с увеличением риска развития РМЖ в 3-6 раз, что существенно выше, чем при многих других факторах риска [13, 21]. Маммографическая плотность определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира – с другой, с возрастом величина маммографической плотности снижается и, как правило, у женщин в постменопаузе не превышает 10-30% [13]. По классификации N.F. Boyd различают 6 степеней маммографической плотности: I – 0%, II – от 1 до 10%, III – от 11 до 25%, IV – от 26 до 50%, V – от 51 до 75% и VI – более 75%, при этом относительный риск развития РМЖ составляет соответственно 0; 1,2; 2,2; 2,4; 3,4 и 5,3 [21]. У женщин от 35 до 75 лет с пролиферативными формами ФКБ высокая маммографическая плотность дополнительно повышала риск РМЖ на 9,3-27,8% [13, 21, 22]. У женщин с маммографической плотностью более

25% в 2 раза увеличивался риск развития пролиферативной ФКБ по сравнению с женщинами с маммографической плотностью менее 25%. У женщин с маммографической плотностью более 75% по сравнению с пациентками с нулевой маммографической плотностью относительный риск пролиферативной ФКБ составил 13,85, а с пролиферативной ФКБ с атипией и/или карциномой *in situ* – 9,23.

При маммографическом исследовании, проводившемся через 6 и 12 месяцев после начала терапии, у 58 женщин из 175 (33,14%) отмечена положительная динамика, которая заключалась в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонента за счет снижения объема гиперплазированных элементов, а также отсутствовала тенденция к локализации процесса, не возникали новые узловые образования. Выраженная положительная динамика при рентгенологическом исследовании отмечалась в случаях смешанной диффузной ФКБ и диффузной ФКБ с преобладанием кистозного компонента – у 28 больных из 50 (56%) с этими формами заболевания по сравнению со всеми остальными вместе взятыми.

При ультразвуковых исследованиях в динамике был отмечен регресс кист уже через 1 и 3 месяца лечения – уменьшение их количества и диаметра, а также их исчезновение, уменьшение диаметра протоков. Через 6 месяцев отмечен значительный положительный результат с уменьшением диаметра расширенных протоков практически в 2 раза, от 4,6 мм до 2,2 мм, практически полным купированием предменструального болевого синдрома в молочных железах. Снижение явлений масталгий в молочных железах было отмечено уже на первом месяце применения прожестожеля [17, 23].

У 115 пациенток из 175 (65,7%) была выявлена стабилизация патологического процесса при рентгенологическом исследовании. Стабилизация процесса отмечена у 36 (72%) из 50 больных с диффузной формой ФКБ с преобладанием фиброзного компонента, у 7 пациенток с диффузной формой ФКБ с преобладанием железистого компонента.

Ни в одном случае наблюдений не отмечено ухудшения состояния молочных желез. Также не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов [24].

ВЫВОДЫ

1. Учитывая, что ФКБ является следствием дисгормональных расстройств, задачей консервативной терапии является нормализация гормонального статуса [25, 26]. В лечении различных форм ФКБ сегодня применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные и негормональные средства: витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [26, 27].

2. Общепринятых стандартов консервативного лечения ФКБ на сегодняшний день нет. На практике приходится сталкиваться с опытом одновременного назначения пациентке большого количества препаратов. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного действия, необходимость применения в комплексе с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. Поэтому актуальной является проблема патогенетического лечения ФКБ. С учетом характера данной патологии, средства для лечения ФКБ должны быть эффективными, безопасными, пригодны для длительного применения, быть направлены на профилактику РМЖ.

3. Патогенетическое лечение ФКБ относят к первичной профилактике РМЖ. Локальная гиперэстрогения, преобладание эстрогенов над прогестероном в тканях МЖ является важным патогенетическим механизмом развития ФКБ. Прожестожель – гормональный лекарственный препарат, содержащий прогестерон. Прожестожель выгодно отличается от большинства гормоносодержащих препаратов тем, что прогестерон доставляется в ткани-мишени путем аппликации [26, 28], благодаря чему в тканях МЖ терапевтический уровень прогестерона достигается с использованием минимального количества препарата, не оказывающего влияния на общий профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью прожестожеля, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [17]. Безопасность особенно важна, когда речь идет о первичной профилактике риска РМЖ.

4. При трансдермальном применении прожестожеля через кожу проникает примерно 10% от нанесенной дозы. Применение прогестерона в виде местных препаратов значительно увеличивает концентрацию прогестерона только в тканях МЖ, а также приводит к повышению его уровня в слюне и капиллярной крови, но вызывает незначительные изменения его содержания в сыворотке венозной крови [23, 29, 30].

5. В настоящее время наиболее патогенетически обоснованным в лечении ФКБ считается устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном [7]. Прожестожель увеличивает концентрацию прогестерона в тканях МЖ, корректирует локальный дисбаланс между концентрацией эстрогенов и прогестерона, благодаря чему устраняет отек, уменьшает болевой синдром, останавливает рост фиброзно-кистозных образований.

6. Ценность прожестожеля состоит в том, что его применение у больных ФКБ не только эффективно устраняет субъективные и объективные симптомы данной патологии, но и направлено на профилактику

РМЖ. Высокий уровень эстрогенов стимулирует клеточный рост и пролиферацию млечных протоков на протяжении каждого менструального цикла [17, 25]. Прогестерон стимулирует 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу 2-го типа, которая переводит эстрадиол в менее активный эстрон, и эстронсульфатазу, которая активирует переход эстрона в эстрон-сульфат [26, 31]. Местное применение прогестерона снижает проявления изменений в тканях МЖ, вызванных избытком эстрогенов, уменьшает митотическую активность протокового и долькового эпителия в них [18, 32]. По данным литературы, в когортном эпидемиологическом исследовании 1150 женщин пременопаузального возраста, за которыми наблюдали в течение 13 лет, установлено, что длительное применение прожестожеля не увеличивает риск РМЖ, более того, совместная терапия пероральным и трансдермальным прогестероном снижала риск развития РМЖ [28, 30]. В клинических наблюдениях установлено, что прожестожель снижает маммографическую плотность, улучшает состояние ткани МЖ и вызывает регрессию кист (по данным ультразвукового исследования).

7. ФКБ является биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска, в большинстве своем совпадающие для ФКБ и РМЖ, нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных поврежденных генов – к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска развития РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией – в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ*. Патогенетическое лечение ФКБ направлено на профилактику РМЖ. Гель прожестожель не только эффективный и безопасный препарат для патогенетического лечения ФКБ, но при длительном применении прожестожель снижает риск РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Высоцкая И.И., Погодина Е.М., Гладилина И.А., Ермилова В.Д. Клиническая маммология: практическое руководство. Под ред. Давыдова М.И., Летягина В.П. М.: АБВ-пресс; 2010.
2. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Пинхосевича Е.Г. М.; 2009.
3. Socolov D, Anghelache I, Pea C, Socolov R, Carauleanu A. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Jan-Mar;119(1):135-140.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015.
5. Баграмян Э.Р., Бурдина Л.М., Волобуев А.И. Гормоны и маммогенез. *Акушерство и гинекология*. 1990;12:3-6.
6. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией. *Акушерство и гинекология*. 2012;2:102-106.
7. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии. Под ред. Айла-мазяна Э.К. СПб.: Лема; 2012.
8. Веснин А.Г., Агамова К.А., Гладунова З.Д., Трофимова Е.Ю., Славнова Е.Н. Комплексная лучевая и цитологическая диагностика рака молочной железы: пособие для врачей. СПб.; 1998.
9. Кира Е.Ф., Скрыбин О.Н., Цвелев Ю.В., Ильин А.Б., Спесивцев Ю.А. О повышении эффективности диагностики, лечения и профилактики дисфункциональных заболеваний молочных желез. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2000;1:95-100.
10. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569-575.
11. Григорьева Е.Е., Абакумова О.Б., Моисеенко В.К., Ковалёва Е.Г. Сочетание патологии молочных желез с гинекологической патологией у женщин репродуктивного возраста. Материалы конференции, посвященной 50-летию кафедры акушерства и гинекологии №1 АГМУ и памяти профессора С. Н. Хейфеца «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женщин»; 2008 май 29-30; Белокуриха. Барнаул; 2008.
12. Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А., Егина Л.В., Осман Джума, Бадран Мохамед, Скрипченко К.В., Фофанов С.И., Фальянц А.Г. Особенности дисгормональных заболеваний матки и молочных желез. *Вестник Волгоградской медицинской академии*. 1997;52(3):73-76.
13. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;3:15-22.
14. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. Том 3. М.: ВИДАР; 1997.
15. Митьков В.В., Чубарова К.А., Заболотская Н.В., Митькова М.Д., Яурова Н.В. Информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в диагностике рака молочной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014;1:11-24.

16. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;3:53-57.
17. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прогестостерола при диффузных формах мастопатии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;1:57-60.
18. De Boever J, Verheugen C, Van Maele G, Vandekerckhove D. Steroid concentrations in serum, glandular breast tissue, and breastcyst fluid of control and progesterone-treated patients. In: Angeli A., editors. *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. New York: Raven Press; 1983. p. 93-99.
19. Заболотская Н.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний молочных желез. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 2-е изд. Под ред. Митькова В.В. М.: Видар; 2011.
20. Коган И.Ю. Кровоснабжение молочной железы у здоровых женщин и у больных с фиброзно-кистозной болезнью. *Амбулаторная хирургия*. 2007;3(27):42-44.
21. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han H Lee, Lockwood GA, Miller AB. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev*. 2000;9(1):15-24.
22. Kelly KM, Dean J, Sung-Jae Lee, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. *Eur Radiol*. 2010;20:2557-2564.
23. Du JY, Sanchez P, Kim L, Azen CG, Zava DT, Stanczyk FZ. Percutaneous progesterone delivery via cream or gel application in postmenopausal women: a randomized cross-over study of progesterone levels in serum, whole blood, saliva, and capillary blood. *Menopause*. 2013 Nov;20(11):1169-1175.
24. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, Vidal C, Sánchez M, Saladié F, Ferrer J, Vernet M, Servitja S, Rodríguez-Arana A, Roman M, Espinàs JA, Sala M. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149(1):237-244.
25. Наговицына О.В., Чумакова С.С., Стыценко Л.А. Принципы диагностики и лечения фиброзно-кистозной болезни. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы маммологии»; 1998 март 31; Ижевск, Удмурт. Респ. Ижевск: Митра-информ; 1998.
26. Молочные железы и гинекологические болезни. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2010.
27. Свистунова М.Н. Дифференциальный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»; 2004 октябрь 12-15; Москва: «МЕДИ Экспо»; 2004.
28. Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: Results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev*. 1999;23(4):290-296.
29. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol*. 1979 Apr;53(4):457-460.
30. Zava DT, Groves MN, Stanczyk FZ. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas*. 2014 Feb;77(2):91-92.
31. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas*. 2003 Dec 10;46(Suppl 1):S45-54.
32. Barrat J, de Lignieres B, Marpeau L, Larue L, Fournier S, Nahoul K, Linares G, Giorgi H, Contesso G. Effect in vivo de l'administration locale de progesterone sur l'activité mitotique des glactorphores humains. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1990;19(3):269-274.

УДК: 618.11-006.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

С. О. Дубровина^{1,2}, К. А. Арешян², Ю. Д. Берлим¹, В. Ю. Тикиджиева³, Л. В. Красильникова¹, Н. С. Циркунова⁴, И. А. Логинов¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону»

⁴Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №6 города Ростова-на-Дону»

Адрес переписки: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

С целью определения эффективности терапии и частоты рецидивирования эндометриодных кист яичников обследована 61 пациентка с первичными и рецидивирующими эндометриомами (I и II группы), получавшая в послеоперационном периоде различные варианты гормональной терапии (гестагены, комбинированные оральные контрацептивы и агонисты гонадотропного релизинг-гормона (аГн-РГ)). Выявлено, что болевой синдром купировался у всех пациенток независимо от выбора терапии. Принимая во внимание высокую частоту симптомов вегетативных нарушений в обеих наблюдаемых группах (в I группе – у 20 пациенток (87%), во II – у 5 (100%)) в течение 1-2 месяцев на фоне приема аГн-РГ, необходимо назначать add-back-терапию одновременно с аГн-РГ не позднее 2-го месяца лечения. Рецидивы после отмены приема комбинированных оральных контрацептивов (гестагены+эстрогены), назначенных в течение 3 месяцев в непрерывном режиме, наступили через 1,5 года у 8 (53,3%) пациенток. У 5 (40%) наблюдаемых рецидивы были отмечены через 1,6 года после отмены аГн-РГ, длительность приема которых составляла 4 месяца. Рецидивы на фоне приема диеногеста и аГн-РГ были выявлены у 2 (13,3%) пациенток. Длительное применение гормональных препаратов предупреждает частоту рецидивов эндометриом и болевого синдрома, но действие его прекращается, как только препараты отменяются. Таким образом, прием препаратов важен для предупреждения рецидива эндометриом, терапия должна быть продолжена до тех пор, пока пациентка не пожелает наступления беременности или при возникновении побочных эффектов.

Ключевые слова: эндометриоз, рецидив, гормональная терапия, кисты, бесплодие, болевой синдром.

COMPARATIVE ANALYSIS OF FREQUENCY OF RECIDIVANT OF ENDOMETRIUM DEPENDING ON VARIOUS SCHEMES OF HORMONAL THERAPY

S. O. Dubrovina^{1,2}, K. A. Areshyan², Yu. D. Berlim¹, V. Yu. Tikidgieva³, L. V. Krasilnikova¹, N. S. Cirkunova⁴, I. A. Loginov¹

¹Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

²Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

³Municipal Emergency Hospital, Rostov-on-Don

⁴Municipal Hospital №6, Rostov-on-Don

The purpose of the study was to determine the effectiveness of therapy and frequency of recurrence of endometrioid ovarian cysts by examination of 61 patients with primary and recurrent endometriomas (groups 1 and 2), treated in the postoperative period with various options of hormonal therapy (progestins, combined oral contraceptives and gonadotropin releasing agonists-hormone (GnRH-A)). It is revealed that pain syndrome was stopped in all patients regardless of choice of therapy. Taking into account the high frequency of symptoms of disorders observed in both groups (in group I – 20 patients (87%), in II – 5 (100%)) for 1-2 months in patients receiving GnRH-A it is necessary to assign add-back therapy simultaneously with GnRH-A not later than the 2nd month of treatment. Relapses after discontinuation of combined oral contraceptives (progestins+estrogens), appointed within 3 months in continuous mode, and occurred after 1,5 years in 8 (53,3%) patients. In 5 (40%) of the observed relapses were observed after 1,6 years after the abolition of GnRH-A (the duration of admission was 4 months). Relapses in patients receiving dienogest and GnRH-A were identified in 2 (13,3%) patients. Prolonged use of hormonal drugs prevents recurrence of endometrioma and pain but the action would stop just after the drugs are cancelled. Thus, the administration of drugs important to prevent recurrence of endometriomas, therapy should be continued as long as the patient does not wish for pregnancy or if you experience side effects.

Key words: endometriosis, recurrence, hormonal therapy, cysts, infertility, pain syndrome.

Наружный генитальный эндометриоз является системным заболеванием, при котором развиваются полиорганные нарушения и синдром взаимного отягощения [1]. По данным многочисленных исследований, в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости эндометриозом. Частота распространения эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 17 до 80% [2]. Золотым стандартом диагностики наружного генитального эндометриоза является лапароскопия или лапаротомия с прицельной биопсией подозрительных очагов [3]. В течение 4-х лет после операции число рецидивов генитального эндометриоза составляет от 7 до 50% [4], однако прогноз рецидива эндометриоза остается проблемой, до конца не решенной.

Цель исследования – изучить частоту рецидивирования эндометриозных кист после отмены в послеоперационном периоде различных вариантов гормональной терапии.

Выполненное исследование имеет несколько ограничений: не является рандомизированным, продолжительность терапии не идентична у всех пациенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 61 пациентка, прооперированная по поводу эндометриом яичников размерами более 3 см в диаметре (в случае рецидива – более 4 см) в объеме удаления кисты [5] путем лапароскопического доступа, что дает больше шансов для наступления беременности по сравнению с дренированием или вапоризацией [6]. Пациентки были разделены на две группы: первичные эндометриомы (46) и рецидивы (15). Интраоперационно оценивались распространенность генитального эндометриоза, выраженность спаечного процесса в соответствии с классификацией Американского общества фертильности, стадийность процесса по шкале Российской академии медицинских наук (РАМН). Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с помощью пакета Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I группу составили 46 (75,4%) пациенток с впервые выявленными эндометриозными кистами яичников, во II группу вошли 15 (24,6%) – с рецидивами эндометриом. Под рецидивом эндометриозных образований подразумевалось появление эндометриозных кист в яичнике размером более 4 см в диаметре, сопровождаемых болевым синдромом. Все пациентки были репродуктивного возраста (20-45 лет). Возраст пациенток в I группе составил $28,3 \pm 5,4$ лет, во II – $31,4 \pm 4,9$ год, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Обе группы относились к возрасту до 36 лет. Это согласуется с данными литературы, что молодой возраст является фактором риска развития рецидива эндометриоза из-за высокого эстрогенного уровня

[7]. Продолжительность между первой операцией и повторной составила от 6 месяцев до 2,5 лет ($1,9 \pm 1,2$ года), что подтверждает данные литературы о том, что частота рецидивов стабильно высокая после оперативного лечения в течение 30 месяцев [8].

Средний возраст наступления менархе у женщин в I группе составил $12 \pm 1,28$ лет, во II группе пациенток – $12,8 \pm 1,4$ лет. Продолжительность менструального цикла в I группе варьировала от 26 до 32 дней ($28,7 \pm 2$), во II группе – от 24 до 30 дней ($27,3 \pm 1,3$). Длительность менструального кровотечения в I группе в среднем была $5,5 \pm 1,2$ дней, во II – $5,9 \pm 1,4$ дней. При сравнении подгрупп статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Жалобы были идентичны в обеих подгруппах. Альгодисменорея встречалась в 100% случаев в обеих группах. Бесплодие в I группе наблюдалось у 27 (58,7%) пациенток, первичным страдала 24 (52,17%) пациентки, вторичным – 3 (6,52%). Во II группе бесплодие выявлено у 11 (73,33%) пациенток, из них первичное – у 9 (60%) пациенток, вторичное – у 2 (13,3%). Все наблюдаемые были прооперированы лапароскопическим доступом в плановом порядке. Основными показаниями для оперативного лечения явились: наличие эндометриозных кист, стойкий болевой синдром, бесплодие. В I группе эндометриомы левого яичника были выявлены у 17 (36,9%) пациенток, правого – у 15 (32,6%), двусторонние эндометриомы яичников были обнаружены у 14 (30,43%) пациенток. Во II группе эндометриозные кисты левого яичника были обнаружены у 7 (46,7%) пациенток, правого яичника – у 5 (33,3%), двустороннее поражение выявлено у 3 (20%) пациенток. Средний размер кист в I группе составил $5,3 \pm 1,8$ см, во II группе – $6,3 \pm 0,9$ см. Нами было выявлено, что рецидив эндометриозной кисты в том же яичнике был выявлен у 7 пациенток, что составило 46,7%.

Распространенность патологических очагов и спаечного процесса оценивались по классификации Американского общества фертильности [9], а также определялась стадия заболевания по классификации РАМН. В I группе II степень спаечного процесса обнаружена у 17 (36,96%) пациенток, III степень – у 11 (23,91%) пациенток, IV степень – у 7 (15,22%) пациенток. Во II группе большинство пациенток имели IV степень спаечного процесса – 10 (60%), 5 (40%) наблюдаемых имели III степень спаечного процесса. В ходе оперативного вмешательства выявлено, что стадии распространенности эндометриоза для пациенток I группы распределились следующим образом: 27 (58,7%) имели III стадию, 19 (41,3%) – IV стадию распространенности эндометриоза. Для II группы эти показатели были следующими: III стадия распространенности эндометриоза была обнаружена у 9 (60%) пациенток, у 6 (40%) – IV стадия (R-AFS, 1996 год).

Энуклеация эндометриоидных кист была произведена у 58 (95%). Учитывая данные литературы о том, что при размерах эндометриом больше 10 см в диаметре лечебной опцией является овариэктомия [10], трем пациенткам (4,9%) из I группы было произведено одностороннее удаление придатков. У всех пациенток (61 (100%)) при выполнении гистероскопии выявлена простая гиперплазия без атипии. Послеоперационная гормональная терапия была начата с первой менструации, как минимум, через 2 недели после операции: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ), диеногест, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестерон.

В I группе 23 (50%) пациентки получали аГн-РГ в течение 6 месяцев, 12 (26%) пациенток получали прогестерон в течение 6 месяцев, 5 (10,9%) – диеногест в течение 6 месяцев, 6 (13%) КОК (гестагены+эстрогены). Во II группе 8 (53,5%) принимали КОК (гестагены+эстрогены) в течение 3 месяцев в непрерывном режиме, наступление рецидива у этих пациенток было отмечено через 1,5 года после отмены препарата. 5 (40%) пациенток получали терапию аГн-РГ в течение 4 месяцев, рецидив наступил у 2 пациенток через 7 месяцев после отмены препарата, у 3 пациенток – через 1,6 года. Рецидивы на фоне приема диеногеста и аГн-РГ были выявлены у 2 (13,3%) наблюдаемых. В послеоперационном периоде на фоне приема аГн-РГ вегетативные нарушения возникли как в I группе, так и во II группе. В I группе «приливы» наблюдались у 20 пациенток (87%), во II группе – у 5 (100%).

Независимо от выбранной гормональной терапии болевой синдром был купирован в обеих группах в период лечения.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая высокую частоту вегетативных нарушений на фоне приема аГн-РГ, необходимо назначать add-back-терапию одновременно с аГн-РГ не позднее 2-го месяца лечения. В нашем исследовании рецидивы были отмечены после коротких курсов гормональной терапии, это подтверждает данные литературы о необходимости длительного приема гормональной терапии, которая предупреждает частоту рецидивов эндометриом и болевого синдрома [11]. Терапия должна быть продолжена до тех пор, пока пациентка не пожелает наступления беременности или при возникновении побочных эффектов, как минимум, у пациенток моложе 32 лет.

2. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы определить эффективность длительного приема гормональных препаратов и

частоту рецидивов после прекращения их приема.

3. Что касается пациенток, отказывающихся от гормональной терапии, наблюдение должно быть в течение 5 лет после оперативного вмешательства для своевременного выявления рецидива заболевания [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013 Jun;28(6):1552-1568.

2. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-412.

3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е. изд. М.: Медицина; 2006.

4. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O, Nabeshima H, Utsunomiya H, Yokomizo R, Yuki H, Terada Y, Murakami T, Yaegashi N. Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *J of Obstet and Gynaec Research.* 2011;37(6):581-585.

5. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Красильникова Л.В., Арешян К.А. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников. *Проблемы репродукции.* 2015;3:98-105.

6. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Viganò P, Candiani M. High Rate of Endometriosis Recurrence in Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(6):376-379.

7. Coccia ME, Rizzello F, Palagiano A, Scarselli GL. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul 9;157(1):78-83.

8. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1411-1420.

9. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(4):213-220.

10. Ouchi N, Akira S, Mine K, Ichikawa M, Takeshita T. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jan;40(1):230-236.

11. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. «Waiting for Godot»: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2011;26(1):3-13.

УДК: 618.5

ПОИСК РАННИХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

С. О. Дубровина^{1,2}, Ю. С. Муцалханова², В. Ю. Тикиджиева³¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации²Кафедра акушерства и гинекологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону»**Адрес переписки:** 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.**E-mail:** s.dubrovina@gmail.com

Для выявления ранних предикторов преэклампсии проспективно проанализированы 704 беременные женщины в сроке 11-13 недель. Из них у 34 (4,83%) была диагностирована преэклампсия. Данные пациентки составили 1 группу в исследовании. Во 2 группу методом случайной выборки включены 53 женщины без преэклампсии. У всех пациенток проанализированы анамнез и результаты генетических сывороточных биомаркеров (ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина (свободной β-ХГЧ)). Среднее значение свободной β-ХГЧ у пациенток в 1 группе было 40,24±3,08 ng/ml, во 2 группе – 32,47±3,019 ng/ml, при референтных значениях – 13,4-130,4 ng/ml. Среднее значение уровня РАРР-А в первой группе составило 2505,1±294,1 МЕ/мл, во второй группе 1789,02±150,2 МЕ/мл при норме РАРР-А 600-2500 МЕ/мл. Статистически значимых различий между группами по обоим параметрам получено не было (p>0,05), что говорит о недостоверности значимости данных маркеров как ранних предикторов преэклампсии. Хронический пиелонефрит в анамнезе отмечен у 9 беременных с преэклампсией, в контрольной группе – у 5 пациенток, эти различия носили характер статистически значимых (p<0,05). Средняя прибавка массы тела в группе с преэклампсией составила 12,97±4,7 кг, в контрольной – 10,43±4,3 кг, разница между группами также имела характер статистически значимой (p<0,05). Средние цифры артериального давления в ранние сроки у пациенток с преэклампсией составили 130±10 мм рт. ст. в первой группе, во второй – 110±10 мм рт. ст. (p<0,05). Таким образом, нами не подтверждена роль РАРР-А и β-ХГЧ как ранних маркеров преэклампсии, факторами развития преэклампсии являются хронический пиелонефрит в анамнезе, повышение артериального давления в первом триместре и прибавка в весе во время беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, биомаркеры, прогноз.

SEARCHING FOR EARLY PREDICTIVE MARKERS OF PREECLAMPSIA

S. O. Dubrovina^{1,2}, Yu. S. Mutsalhanova², V. Yu. Tikidgieva³¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation²Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation³Municipal Emergency Hospital, Rostov-on-Don

To evaluate the predictors of preeclampsia (PE) by investigating of maternal history and serum biomarkers in the first trimester we prospectively recruited 704 women that underwent an 11-13 weeks aneuploidy screening. Among 704 women 34 (4,83%) were diagnosed with PE. These women were included in the first group. The second group included 53 patients randomized selected without preeclampsia. We gathered information of maternal history and levels of serum biomarkers (pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and chorionic gonadotropin (free β-hCG)). Average value of free β-hCG in the first group was 40,24±3,08 ng/ml, in the second group – 32,47±3,019 ng/ml (reference intervals was 13,4-130,4 ng/ml). Average value of PAPP-A in the first group was 2505,1±294,1 IU/ml, in the second group was 1789,02±150,2 (reference intervals was 600-2500 IU/ml). There was no statistically significant difference in serum PAPP-A and free β-hCG between groups (p>0,05). So, according our results, such parameters cannot be used as predictive markers of preeclampsia in spite of previous published date. Chronic pyelonephritis was detected among 9 patients in the first group and 5 in the second group. We have found statistically significant difference between the groups (p<0,05). Average weight gain in the first group was 12,97±4,7 kg, in the second group – 10,43±4,3 kg, there was statistically significant difference between the groups (p<0,05). Average figures of blood pressure in the first group were 130±10 mmHg, in the second group – 110±10 mmHg (p<0,05). At least, risk factors of PE are chronic pyelonephritis, average figures of blood pressure in the first trimester of pregnancy and weight gain.

Key words: preeclampsia, pregnancy, biomarkers, prognosis.

Преэклампсия является тяжелым осложнением беременности, в значительной степени повышающим материнскую и младенческую заболеваемость и смертность. Перинатальная смертность при преэклампсии в 5-7 раз превышает средние показатели [1–4]. В структуре материнских потерь частота преэклампсии составляет 20-25% [5, 6]. Из наиболее значимых факторов риска развития преэклампсии во время беременности стоит отметить следующие: повторная беременность у первородящих, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (гипертензивных состояний, патологии почек, ожирения) и тяжелой преэклампсии, невынашивание, осложнение данной беременности угрозой прерывания, острые вирусные инфекции во время беременности, обострение хронического пиелонефрита [7]. Развитие преэклампсии у 65% женщин сопряжено с вирусным и бактериально-вирусным инфицированием плаценты [7]. Все существующие в настоящее время методы лечения направлены на предупреждение прогрессирования преэклампсии с целью предотвращения развития ее тяжелых форм у беременных группы высокого риска. С учетом неуклонно прогрессирующего характера течения преэклампсии, единственным патогенетически обоснованным методом лечения является родоразрешение [8]. К сожалению, в настоящее время не существует метода, позволяющего с достаточной степенью достоверности определять степень тяжести преэклампсии и прогнозировать её дальнейшее течение [9].

Многочисленные научные исследования последних лет посвящены изучению возможностей раннего (в первом триместре) прогнозирования данной патологии, выявлению групп высокого риска развития преэклампсии [10, 11], однако окончательных выводов о значимости использования каких-либо биомаркеров для раннего прогнозирования преэклампсии пока не получено [12].

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические данные и сывороточные уровни биохимических маркеров, используемых для генетического скрининга в первом триместре беременности (хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А)) у пациенток с преэклампсией и без нее для определения ранних прогностических маркеров и предикторов преэклампсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 704 беременные женщины, проживающие на территории республики Дагестан. Женщины были одной этнической группы (дагестанки). Всем пациенткам было проведено плановое скрининговое исследование для исключения генетической патологии в сроке 11-13 недель беременности (свободная β -ХГЧ и РАРР-А). Для постановки диагноза преэклампсии и оценки степени тяжести заболевания использовалась классификация

Американской ассоциации акушеров-гинекологов, согласно которой выделяют умеренную преэклампсию (артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., протеинурия $>0,3$ г/л, генерализованные отеки) и тяжелую (АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., протеинурия ≥ 5 г/л, олигурия, мозговые или зрительные нарушения, нарушение функции печени и почек, тромбоцитопения $<100 \times 10^9$ /л, эклампсия). Согласно этим критериям, у 34 беременных из 704 в поздние сроки была выявлена преэклампсия. Данные пациентки составили 1-ю группу. Во 2-ю группу методом случайной выборки включены 53 женщины без преэклампсии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в группе с преэклампсией составил $32,2 \pm 6,2$ года, во второй группе – $29,5 \pm 5,5$ года. По паритету беременностей и родов обе группы были сопоставимы. В репродуктивном анамнезе у женщин 1 группы по сравнению со 2 чаще встречались неразвивающаяся беременность (3 (8,3%) и 4 (7,0%) соответственно) и самопроизвольные выкидыши (4 (13,2%) и 6 (10,8%)). Частота аборт в анамнезе была выше во второй группе по сравнению с первой (13 (25,0%) и 6 (17,6%)). Тем не менее, указанные различия не носили характер статистически значимых ($p > 0,05$). Угроза прерывания беременности в группе с преэклампсией была у 7 беременных (20,59%), в контрольной группе – у 10 (18,86%). Острая вирусная инфекция отмечена у 2 (5,88%) беременных с преэклампсией, в контрольной группе – у 4-х (7,54%). Различия между этими данными не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Принимая во внимание литературные данные о вероятной роли свободной β -ХГЧ и РАРР-А как предикторов преэклампсии [13], проведен анализ уровней этих маркеров в обеих группах. Среднее значение ХГЧ у пациенток в первой группе составило $40,24 \pm 3,08$ ng/ml, во второй группе – $32,47 \pm 3,019$ ng/ml при референтных значениях – 13,4-130,4 ng/ml. Среднее значение уровня РАРР-А в первой группе было $1789,02 \pm 150,2$ МЕ/мл, во второй группе – $2505,1 \pm 294,1$ МЕ/мл (референтные значения РАРР-А были в пределах 600-2500 МЕ/мл). Статистически значимых различий между группами по обоим параметрам получено не было ($p > 0,05$), что, к сожалению, говорит о недостоверности значимости данных маркеров как ранних предикторов преэклампсии. Средние цифры АД в ранние сроки у пациенток с преэклампсией – 130 ± 10 мм рт. ст., в контрольной группе составили 110 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В структуре соматических заболеваний у женщин 1-й и 2-й групп наиболее часто встречалась анемия легкой степени – у 15 (44,1%) беременных с преэклампсией и у 37 беременных (69,8%) из контрольной группы соответственно, что носило характер статистически значимых различий ($p < 0,05$). Однако, несмотря на различия в группах, данная патология безусловно не имела значения для развития

преэклампсии. По данным литературы, железодефицитная анемия выявляется у беременных в 25-50% случаев, в развивающихся странах – в 35-75%, в развитых – в 18-20% [14]. По данным 2010 года, в России 41,7% беременных страдали железодефицитной анемией разной степени тяжести [15]. В последнее десятилетие в России частота железодефицитной анемии у беременных возросла в 6,3 раза. По мнению некоторых отечественных авторов, к концу беременности железодефицитные состояния развиваются практически у всех беременных [14].

Хронический пиелонефрит в анамнезе отмечен у 9 (26,47%) беременных с преэклампсией, в контрольной группе – у 5 больных (9,43%). Средняя прибавка массы тела в группе с преэклампсией составила 12,97±4,7 кг, во второй группе – 10,43 кг±4,3 кг, разница между группами по этим параметрам имела характер статистически значимой ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования нами не была подтверждена роль скрининговых генетических маркеров в 11-13 недель для прогноза развития преэклампсии. Это не согласуется с предшествующими данными литературы, свидетельствующими об обратном [16].

2. Однако в ходе исследования отмечены значимость для развития преэклампсии хронического пиелонефрита в анамнезе, повышения артериального давления в первом триместре и прибавки в весе во время беременности.

3. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этой приоритетной для акушерства и гинекологии области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия: клинические аспекты. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2012.
3. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XS, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):753-760.
4. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jun;206(6):470-475.
5. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Демидов Б.С., Самоходская Л.М. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза

маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология.* 2007;3:5-10.

6. Широкова В.И., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Методическое письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году от 21 февраля 2011 года №15-4/10/2-1694. Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М.; 2011.

7. Осипова Н.А. Клиническое значение исследования уровня регуляторных аутоантител при преэклампсии: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014.

8. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(4):74-78.

9. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ; 2008.

10. Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии. *Акушерство и гинекология.* 2013;11:9-12.

11. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010 May;30(5):471-477.

12. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012;17(4-1(123)):5-12.

13. Staff AC. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011 Jan;1(1):28-42.

14. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология.* 2012;1:137-142.

15. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Протопопова Т.А., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). М.: ООО «МедЭкспертПресс»; 2010.

16. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, Montico M, D'Ottavio G. First trimester maternal serum PIGF, free b-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012 Jun;33(6):495-501.

УДК: 616.748.1:616-007.42

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

А. М. Зиганшин, В. А. Кулавский

Кафедра акушерства и гинекологии Института последипломного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

E-mail: Zigaidar@yandex.ru

Целью работы явилась оценка влияния модифицированных и немодифицированных факторов риска в формировании пролапса тазовых органов у женщин, перенесших роды через естественные родовые пути, коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Обследованы 62 пациентки, поступившие на оперативное лечение по поводу опущения и выпадения половых органов. На основании проведенного исследования выявлено влияние на организм в 93% случаях модифицированных и в 30% случаях немодифицированных факторов риска. Изменение и/или устранение неблагоприятного влияния на организм управляемых факторов риска позволит снизить вероятность развития несостоятельности мышц тазового дна, улучшить функцию тазовых органов, качество жизни у женщин, имеющих неуправляемые факторы риска развития пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, опущение и выпадение половых органов, факторы риска, качество жизни.

METHOD PREDICTING RISK OF PELVIC ORGAN PROLAPSE

A. M. Ziganshin, V. A. Kulavsky

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

The aim is to evaluate the effect of modified and unmodified risk factors in the development of pelvic organ prolapse in women undergoing vaginal delivery by Spearman's rank correlation coefficient. A total of 62 patients hospitalized for surgical treatment of genital prolapse. The study revealed the effect of modified factors on the organism in 93% of cases, and 30% cases of unmodified risk factors. The change or elimination of adverse effects of controlled risk factors on the body may allow reducing the probability of failure of the pelvic floor muscles, improving the function of the pelvic organs and the quality of life in women with uncontrolled risk factors for pelvic organ prolapse.

Key words: pelvic organ prolapse, genital prolapse, risk factors, quality of life.

Пролапс тазовых органов (ПТО) у женщин – частая проблема всех возрастов [1]. Результаты профилактических осмотров свидетельствуют, что у 60% женщин, перенесших роды через естественные родовые пути, выявляются такие заболевания, как ректоцеле, опущение стенок влагалища и матки, стрессовое недержание мочи, деформации промежности и шейки матки, хронические запоры, геморрой, хронические трещины заднего прохода и др. [1, 2]. Одна треть из них являются женщинами репродуктивного возраста, что представляет собой на сегодня серьезную социально-экономическую и психологическую проблему, снижающую качество жизни [3, 4].

Развитие пролапса тазовых органов часто происходит под воздействием различных неблагоприятных факторов риска, существенное значение среди которых имеет характер образа жизни [4, 5]. Несмотря на значительное количество оперативных методов лечения, число которых на сегодня более 400, сохраняется высокая частота рецидивов оперативного лечения, достигающая 60%. Все это диктует необхо-

димость своевременной диагностики для устранения причин, способствующих возникновению, развитию и формированию ПТО [1, 3, 4]. Известно, что более 50% состояния здоровья индивидуума определяется характером образа жизни, генетическими факторами (наследственностью) – 20%, факторами, связанными с экологией – 10-12%, оказанием услуг органами здравоохранения – не более 8-10% [3]. Под факторами риска (ФР) принято различать различные характеристики и показатели, приводящие к увеличению риска развития заболеваний, их прогрессированию и/или неблагоприятному исходу.

Существующие факторы риска по аналогии Фремингемского исследования условно можно разделить на модифицируемые («изменяемые» и управляемые пациенткой) и немодифицируемые – «неустрашимые» – не подлежащие изменению (возраст, женский пол, семейный анамнез, соматические заболевания) [5]. Модифицируемые факторы риска (МФР) могут быть изолированными или сочетанными и связаны с массой тела, физической активностью, массой тела детей при рождении, травмами тканей промежности

(разрывы промежности, шейки матки, расхождение швов после родов) [4, 5]. Эффективное снижение или устранение факторов риска представляет собой основную задачу для медицинской профилактики и должна проводиться до появления первых симптомов заболевания и после оперативного лечения, так как сама операция не устраняет основных причин развития ПТО [3, 4].

Целью работы явилась оценка влияния модифицированных и немодифицированных факторов риска в формировании пролапса тазовых органов у женщин, перенесших роды, коэффициентом ранговой корреляции Спирмена [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова» проведено проспективное исследование 62 пациенток, поступивших на стационарное лечение по поводу опущения и выпадения внутрен-

них половых органов. Все пациентки заполнили информированное согласие и анкету, включающую модифицированные и немодифицированные факторы риска. Возраст обследованных женщин составил от 40 до 77 лет (медиана 56,9 лет), две трети больных были в возрастной группе 50-59 лет. Масса тела женщин (МТ) варьировала от 49,8 до 103,1 кг, составив в среднем $72,19 \pm 6,72$ кг. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $26,7 \pm 5,6$ кг, при этом значительная часть женщин имела ИМТ более 30 кг/м^2 . Масса тела детей (МТД) при рождении колебалась от 2200 до 4600 г, в среднем 3457 ± 345 г, но количество женщин, перенесших роды крупным плодом (более 4000 г), было статистически выше. Для проведения исследования разработана специальная анкета, где выделены 3 раздела (домены), включающие: 1 – результаты объективного исследования и определение стадий пролапса тазовых органов по шкале POP-Q, 2 – модифицированные и 3 – немодифицированные факторы риска, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения домена коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Домены							
Пролапс тазовых органов (ПТО)	балл	Модифицированные факторы риска (МФР)	балл	Немодифицированные факторы риска (НМФР)	балл		
Выпадение шейки матки:	1	Масса тела (МТ):	3	Возраст:	5		
		дефицит		40-49 лет			
- неполное	2	повышенная масса	1	50-59 лет	4		
- полное		ожирение I ст.		60-69 лет		3	
цистоцеле	3	II ст.	3	Пролапс у родственников:	2		
		III-IV ст.		матери		1	
ректоцеле	3	Физическая активность (ФА):	1	бабушки	1		
		низкая		Соматические заболевания:			
выпадение матки:	3	высокая	2	запор	2		
		Масса тела детей (гр.) (МТД):		геморрой		1	
- неполное	4	3000-3499	1	сахарный диабет	1		
		3500-3999		2		бронхолегочные заболевания	1
- полное	5	4000 и более	3	гипертоническая болезнь	1		
		Разрывы:		варикозная болезнь		1	
- полное	5	промежности (РП)	4	остеохондроз позвоночника	1		
		шейки матки (РШМ)		2		дальнозоркость	1
		расхождение швов на промежности (РШП)				5	

Стадии пролапса тазовых органов в домене оценивались по пятибалльной шкале, где I-ой стадии (1 балл) соответствовало опущение шейки матки II-ой степени, заключительной – полное выпадение матки (5 баллов). Включение факторов риска проводилось

в процентном содержании значений в домене. При этом большему значению показателя (5 баллов) соответствовало максимальное влияние на организм, минимальному или отсутствию – 0 баллов. Факторы риска ранжировались по ранжиру, где ранжиру X соот-

ветствовали стадии ПТО, Y – факторы риска модифицированный и немодифицированный. Теснота направления корреляционной связи между признаками X и Y проводилась с использованием непараметрического метода коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ККС), где ККС, равное до 0,5, было показателем слабой тесноты, представляло вариант нормы, до 0,7 – средней, до 0,9 – высокой и свыше 0,9 – очень высокой тесноты связи. Вероятность ошибки (p) при проведении расчетов составила $p \leq 0,05$ (5%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования, в домене с пролапсом тазовых органов наибольшее количество женщин наблюдалось с неполным выпадением матки – 57 (91,9%), цистоцеле – 54 (87,1%), ректоцеле – 35 (56,4%), опущение шейки матки – 16 (25,8%),

выпадение шейки матки – 15 (24,2%), выпадение матки – 14 (22,5%). Количество сочетаний пролапса составило по 2,94 случая на 1 женщину. Известно, что ПТО может быть изолированным или сочетанным, в нашем исследовании наблюдались сочетания: с остеохондрозом позвоночника – 26 (41,9%), гипертонической болезнью – 25 (40,3%), сахарным диабетом – 19 (30,6%), дальнозоркостью – 18 (29%), варикозной болезнью – 15 (24,2%), геморроем – 13 (20,9%), запором – 9 (14,5%), бронхолегочными заболеваниями (бронхиальная астма, бронхит) – 7 (11,2%) случаях. Общее количество сочетаний заболеваний составило по 2,13 случаев на 1 женщину.

По результатам исследования определена корреляционная связь тесноты степени тяжести ПТО и факторами риска, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительные результаты взаимосвязи пролапса тазовых органов и факторов риска

МФР	ККС				НМФР	ККС							
	Выпадение ш/м: неполное/полное	Цистоцеле	Ректоцеле	Выпадение матки: неполное/полное		Выпадение ш/м: неполное/полное	Цистоцеле	Ректоцеле	Выпадение матки: неполное/полное				
МТ	0,87	0,99	0,99	0,99	Возраст	0,68	0,99	0,99	0,99				
ФА	0,99	0,99	0,99	0,99	Пролапс у родственников	0,99	0,99	0,99	0,99				
МТД	0,99	0,99	0,99	0,99									
РП	0,99	0,99	0,99	0,99	Соматические заболевания: запор геморрой сахарный диабет бронхиальная астма гипертоническая болезнь варикозная болезнь остеохондроз дальнозоркость	0,99	0,99	0,99	0,99				
РШМ	0,72	0,99	0,99	0,99									
РШП	0,99	0,99	0,99	0,99									
										0,87	0,89	0,95	0,99
										0,98	0,99	0,99	0,99
										0,98	0,99	0,99	0,99
										0,94	0,95	0,97	0,99
										0,91	0,97	0,98	0,99
0,99	0,99	0,99	0,99										
0,93	0,94	0,95	0,97										

Использование непараметрического метода ККС при расчёте влияния факторов риска позволило выявить высокую тесноту связи различных не связанных между собой модифицированных и немодифицированных факторов риска. Определение суммы и процентного соотношения в домене позволило выявить степень участия каждого фактора риска в группе. Использование математического расчета данных влияния ФР на орга-

низм позволило выявить тяжесть влияния факторов на организм, которая составила 97,3% среди управляемых и в 30,5% – неуправляемых факторов риска. Все это свидетельствовало о сочетанном влиянии на организм управляемых на неуправляемые факторы риска.

Ранняя диагностика, устранение и/или снижение неблагоприятного воздействия на организм управляемых факторов риска, заключающееся в

изменении образа жизни, лечение сопутствующих заболеваний должно быть первым в терапии пролапса тазовых органов, что позволит снизить вероятность наступления пролапса тазовых органов.

ВЫВОДЫ

1. Определение непараметрическим методом Спирмена влияния управляемых и неуправляемых факторов риска на организм поможет внести изменения в существующий образ жизни пациентки, снизить вероятность развития и формирования пролапса тазовых органов, особенно у женщин группы риска по неуправляемым факторам.

2. Устранение или снижение неблагоприятного влияния управляемых факторов риска и своевременное изменение образа жизни позволит снизить частоту и процент рецидивов после хирургической коррекции пролапса тазовых органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

2. Тазовый пролапс у женщин: руководство для врачей. Под ред. Куликовского В.Ф., Олейник Н.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

3. Зиганшин А.М., Кулавский В.А. Факторы риска формирования и прогрессирования пролапса гениталий. Материалы XI научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии»; 2007 апрель 12-13; Кемерово; 2007.

4. Кулавский В.А., Зиганшин А.М. Влияние неблагоприятных факторов образа жизни на развитие несостоятельности мышц тазового дна и пролапса тазовых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;9(4):36-40.

5. Vergeldt TF, Weemhoff M, IntHout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int J Urogynecol*. 2015 Nov;26(11):1559-1573.

6. Петри А. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. Леонова В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

УДК: 612.661:618.17-008.8:612.621.31

САНАТОРНО-КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

И. И. Иванов, Н. В. Косолапова, Е. Н. Прочан, М. В. Черипко

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Адрес переписки: 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

E-mail: natalykosolapova@mail.ru

Проведено исследование эффективности санаторно-курортного лечения нарушений менструального цикла у девочек пубертатного периода. Установлено, что предлагаемый комплекс лечения высоко эффективен, так как позволяет в краткие сроки нормализовать уровень половых стероидных и гонадотропных гормонов, что подтверждается и клинической динамикой.

Ключевые слова: пубертатный период, нарушения менструального цикла, гормоны крови, санаторно-курортное лечение.

HEALTH-RESORT FACTORS IN TREATMENT FOR MENSTRUAL DISORDERS IN PUBERTAL PERIOD

I. I. Ivanov, N. V. Kosolapova, E. N. Prochan, M. V. Cheripko

Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

The investigation of effectiveness of health-resort therapy of menstrual disorders in pubertal period has done. It were established the offered complex of treatment is hardly effective in case of menstrual disorders because it permits to normalize level of sex steroid and gonadotropic hormones in short time that is proved by positive clinical dynamics.

Key words: pubertal period, menstrual disorders, blood hormones, health-resort therapy.

Пубертатный период – важнейший этап в жизни женщины. В этом возрастном периоде формируется фон и структура осложнений беременности и перинатальной патологии в будущем, в значительной степени определяя здоровье следующих поколений. Известно, что при пубертатных отклонениях менструальной функции у женщин в дальнейшем часто встречаются различные нарушения физического развития, центральной нервной системы, обмена веществ, функции эндокринных систем, сопряженных с репродуктивной. Спектр этих нарушений зависит от характера заболевания [1–4].

Распространенность нарушений менструального цикла у девочек-подростков определяют актуальность данного исследования. Наряду с поисками новых медикаментозных методов лечения, усовершенствование методологии и методики применения ранее известных физических факторов является актуальной задачей современной медицины.

Физические природные факторы, в частности аэротерапия, гелиотерапия, морские купания и пелоидотерапия (грязелечение), как свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические исследования, обладают выраженной способностью стимулировать саногенические процессы, обеспечивающие приспособительный эффект. Особенность санаторно-курортных методов состоит в том, что они являются естественными раздражителями для организма человека. В этом их принципиальное отличие от других лечебных методов, и в этом же

закладаются большие возможности лечебного использования физических факторов как наиболее естественных для организма человека [2–7].

Реабилитация детей и подростков, проживающих в условиях постоянно возрастающего загрязнения окружающей среды, имеет большое медицинское и социальное значение. Роль санаторно-курортных факторов в реабилитации детей неоспорима; они имеют ряд особенностей, обусловленных тем, что их основу составляют природные факторы, воздействие которых направлено на усовершенствование адаптационно-компенсационных возможностей организма, устранение нарушений деятельности функциональных систем [2–4]. Все это диктует необходимость пристального внимания к индивидуализации климато-бальнеологического лечения на курорте, разработке и апробации новых методов и комплексов лечения.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности методов физиотерапии и бальнеотерапии у девушек-подростков с нарушениями менструального цикла.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 37 девушек-подростков в возрасте 13-17 лет с различными нарушениями овариально-менструального цикла. Структура гинекологической патологии распределилась у них следующим образом: аменорея (I группа) была диагностирована у 11 девочек (29,7%), олигоопсоменорея (II группа) – у 26 девочек (70,3%).

Контрольную группу (К) составили 20 соматически и гинекологически здоровых девочек в возрасте 13-17 лет.

В исследование не включались дети с дисгенезией гонад, постнатальной формой аденогенитального синдрома, гипофизарным нанизмом, сахарным диабетом и ожирением.

Во всех группах изучался анамнез жизни, семейный, гинекологический и соматический анамнезы, становление и характер менструальной функции. Кроме общего и гинекологического осмотров, всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные методы обследования.

Концентрацию гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), стероидных половых гормонов (эстрадиола (Э), прогестерона (П)), кортизола (Кор) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием диагностической системы «Хема» (Россия) дважды: на 5-7 день менструального цикла до начала лечения и на 5-7 день следующего цикла – после проведенного лечения. Полученные данные обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики с использованием лицензирован-

ного пакета программ STATISTICA 6,0.

Комплекс санаторно-курортного лечения состоял из тонизирующего режима, сезонной климатотерапии – воздушных и солнечных ванн суммарной радиации по I-III режиму, морских купаний по I-III режиму, массажа, лечебной гимнастики (утренней гигиенической гимнастики, лечебной ходьбы по маршрутам №1-2). Из аппаратной физиотерапии при нарушениях менструального цикла применялась грязь-электрофорез на область проекции придатков матки через день, на курс лечения 10-12 процедур, в свободные от грязелечения дни – хвойно-морские ванны и рапные орошения влагилица температурой 37°C, продолжительностью 10 минут, на курс лечения 10-12 процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обработке полученных результатов внутри всех нозологических групп мы выделили по две подгруппы: с нормальным (подгруппа А) и со сниженным (подгруппа Б) уровнем гипофизарных гормонов, поскольку динамика содержания всех исследуемых гормонов в процессе лечения в подгруппах значительно различались.

Результаты гормональных исследований приведены в таблице.

Таблица

Уровень исследуемых гормонов в сыворотке крови девочек

Группы		ФСГ, МЕд/л	ЛГ, МЕд/л	Прл, мМЕд/л	Э, нмоль/л	П, нмоль/л	Кор, нмоль/л
К		3,45±0,45 *	2,04±0,48 **	66,25±15,9 **	0,43±0,1 *	0,3±0,09 ***	141±33,45 *
I-A группа	До лечения	4,05±0,2 *	3,33±0,2 *	119±21,2 *	0,1±0,05 *	1,04±0,08 **	233±55 *
	После лечения	4,8±0,4 *	3,1±0,7 *	130±16,7 *	0,32±0,015 **	1,29±0,015 **	244±26,8 *
I-B группа	До лечения	1,2±0,45 *	1,2±0,45 *	12,7±6,5 *	0,07±0,045 *	0,11±0,06 *	262±39 *
	После лечения	1,4±0,3 *	2,4±0,65 *	18±3,3 *	0,3±0,11 *	0,37±0,07 *	268±55,8 *
II-A группа	До лечения	2±0,45 *	2,68±0,68 *	167,5±27,9 *	0,14±0,085 *	0,18±0,1 *	176±47,5 *
	После лечения	2,6±0,6 *	3,2±1,0 *	180±32,3 *	0,26±0,08 *	0,2±0,04 *	250±31,5 *
II-B группа	До лечения	1,11±0,19 *	1,41±0,19 *	115,8±45 *	0,17±0,12 *	1,8±1,6 *	267±42,4 *
	После лечения	1,85±0,38 *	1,7±0,45 *	112,5±37,5 *	0,5±0,1 *	2,5±0,8 *	275±46,8 *

Примечания: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$.

Как видно из таблицы, у девочек подгруппы I-A уровни гонадотропных гормонов гипофиза до начала лечения существенно не отличались от показателей контрольной группы и после лечения существенно не изменились: ФСГ – 4,05±0,2 МЕд/л до лечения и 4,8±0,4 МЕд/л – после, ЛГ – 3,33±0,2 МЕд/л и

3,1±0,7 МЕд/л соответственно. Уровень эстрадиола, изначально более низкий, чем в контрольной группе, после лечения вырос в три раза, практически сравнявшись с показателями здоровых девочек.

Другая картина отмечается у девочек подгруппы I-B. Уровни всех гормонов гипофиза и половых стеро-

идных гормонов у них изначально были достоверно ниже, чем в контрольной группе. После проведенного лечения уровни половых стероидных гормонов увеличились в 3-4 раза и практически достигли показателей здоровых девочек: эстрадиол – $0,07 \pm 0,045$ нмоль/л до лечения и $0,3 \pm 0,11$ нмоль/л – после, прогестерон – $0,11 \pm 0,06$ нмоль/л и $0,37 \pm 0,07$ нмоль/л соответственно. Однако уровни гонадотропных гормонов гипофиза выросли незначительно и остались достоверно ниже, чем в контрольной группе. Такой разный ответ на проводимое лечение обусловлен, очевидно, большей направленностью предложенного нами комплекса лечения на улучшение гемодинамики органов малого таза [3] и отсутствием прямого влияния на гипофизарный и гипоталамический уровни регуляции менструального цикла.

Группа девочек с олигоопсоменореями также разделилась на две подгруппы: с нормальными и со сниженными уровнями гормонов гипофиза. В подгруппе П-А показатели ФСГ и ЛГ, до лечения достоверно сниженные по сравнению с контрольной группой, после лечения выросли, причем уровень ЛГ практически сравнялся с показателями здоровых девочек, а ФСГ повысился по сравнению с его уровнем до лечения, но остался несколько ниже, чем в группе контроля. Количество пролактина в сыворотке крови девочек практически не изменилось. Уровень эстрадиола в результате проведенного лечения возрос в три раза и сравнялся с его показателем в группе здоровых девочек, прогестерона – в два раза.

В подгруппе П-Б динамика показателей гонадотропных гормонов гипофиза оказалась практически такой же, как и в подгруппе П-А: уровни ФСГ и ЛГ увеличились незначительно и остались достоверно ниже, чем в контрольной группе, как и уровень пролактина. Однако, в отличие от группы девочек с аменореями, у девочек с олигоопсоменореями отсутствует достоверное повышение эстрадиола в сыворотке крови, прогестерон повышается более значительно, но остается достоверно ниже, чем в группе контроля.

Содержание кортизола у девочек всех исследуемых групп не выходило за пределы возрастных норм, что говорит об удовлетворительной функции надпочечников. После лечения во всех группах отмечалось незначительное повышение кортизола, что, очевидно, является следствием усиления гемодинамики органов малого таза и брюшной полости под влиянием проводимого санаторно-курортного лечения.

При опросе, проводимом в конце периода пребывания в санатории, 100% исследуемых девочек отметили значительное улучшение общего самочувствия и настроения. Выявлено, что у 3 (27%) девочек с вторичными аменореями появились менструальноподобные кровянистые выделения. У 16 (61,5%) девочек с олигоопсоменореей месячные

пришли раньше ожидаемого срока, причем длительность и интенсивность менструального кровотечения ни у одной из них не превысили показатели девочек группы контроля. Эти данные подтверждают высокую эффективность предложенного комплекса санаторно-курортного лечения в терапии патологии пубертатного периода.

Анализируя повторно данные девочек с изначально сниженным уровнем гипофизарных гормонов, мы выявили, что практически у всех имеется вегетососудистая дистония по смешанному или ваготоническому типу, сниженное по сравнению с возрастными нормами артериальное давление. Следовательно, более слабый ответ на лечение может быть обусловлен снижением гемодинамики гипофиза и гипофизотропных структур гипоталамуса. Использованные нами в комплексе лечения санаторно-курортные факторы в первую очередь положительно влияют на гемодинамику органов малого таза, в меньшей степени воздействуя на более высокие уровни регуляции – гипофизарный и гипоталамический.

ВЫВОДЫ

1. Предлагаемый комплекс санаторно-курортного лечения высокоэффективен при нарушениях менструального цикла, так как за счет прямого влияния на яичники и опосредованного – на гипофиз позволяет в краткие сроки нормализовать уровень гонадотропных гормонов гипофиза и половых стероидных гормонов, что подтверждается положительной клинической динамикой.

2. У девочек с изначально сниженным уровнем гипофизарных гормонов эффективность лечения меньше, так как у них недостаточно работает обратная связь яичники-гипофиз-гипоталамус. В комплекс лечения таких девочек необходимо добавить мероприятия, улучшающие гемодинамику головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю.А., Сулопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.: Фолиант; 2001.
2. Каладзе Н.Н., Мошкова Е.Д., Шевцов А.В. Сравнительная оценка эффективности дифференцированных методов физио-бальнеотерапии у подростков с вегетативными дисфункциями различных типов. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2005;2:75-78.
3. Иванов И.И., Попова Е.В., Черипко М.В., Косолапова Н.В., Прочан Е.Н. Лечение гинекологических заболеваний девочек и подростков в условиях Крымского курорта. *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения*. 2009;145(3):99-102.
4. Иванов И.И., Попова Е.В., Косолапова Н.В. Особенности состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков, находящихся на санаторно-ку-

рортном лечении. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009;12(4):62-66.

5. Соколова А.С. Изменение гемодинамики органов малого таза у гинекологических больных под влиянием бальнеолечения. *Вопросы курортологии Казахстана*. 1985;2:57-63.

6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Глотова Е.Ю., Герасимович Н.Б., Мальцева Т.В., Чеузова А.Н.,

Белозерцева Е.П., Ананьина Д.А. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями мертвого моря у женщин с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2014;7:68-73.

7. Болдырева О.А. Влияние бальнеогрязелечения на показатели гормональной регуляции у женщин с бактериальным вагинозом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК*. 2014;3:22-26.

УДК: 618.3+618.36-005.1+618.5-089.888.61

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

И. И. Иванов, Е. Н. Ляшенко, Е. Н. Прочан, З. С. Румянцева, С. С. Аблямитова, Э. М. Сидмирова
Кафедра акушерства и гинекологии №2, кафедра акушерства и гинекологии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Адрес переписки: 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.
E-mail: helen.lyashen@mail.ru

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является одной из актуальных и приоритетных тем в связи с высоким риском неблагоприятных исходов для женщины, плода и новорожденного.

Цель работы – анализ течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и определение значимости различных факторов в развитии данной патологии.

Проведен ретроспективный анализ историй родов 79 женщин, беременность которых осложнилась ПОНРП, родоразрешённых путём операции кесарева сечения в период с 2011 по 2015 гг.

В течение последних 5 лет отмечается снижение частоты ПОНРП с 0,95% до 0,39%. Отмечено увеличение частоты ПОНРП у первородящих женщин и в III триместре беременности. В 12,7% случаев ПОНРП имела место у женщин с наличием рубца на матке, что подтверждает значение морфологических изменений в стенке матки на развитие данного акушерского осложнения.

Основной причиной развития асфиксии новорожденных средней и тяжелой степени явилось острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения, связанное с ПОНРП. В удовлетворительном состоянии родилось 60% новорожденных у женщин, у которых своевременно был выставлен диагноз и произведено родоразрешение, в асфиксии средней и тяжелой степени родилось 27,5% новорожденных, антенатальная гибель плода составила 12,5%.

Необходим дальнейший анализ и изучение современных данных, связанных с выявлением групп риска, диагностикой и ведением беременных с ПОНРП, с целью снижения неблагоприятных материнских осложнений и перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, осложнения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кесарево сечение.

AN ANALYSIS OF SPESIALITY OF PREGNANCY, CHILDBIRTH AND STATE OF NEWBORN IN WOMEN WITH PLACENTAL ABRUPTION

I. I. Ivanov, E. N. Lyashenko, E. N. Prochan, Z. S. Rumyantseva, S. S. Ablyamitova, E. M. Sidmirova
Department of Obstetrics and Gynecology №2, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

Placental abruption is one of the most urgent and priority issues in connection with a high risk of adverse outcomes for the woman, fetus and newborn.

Purpose of the study – analysis of the course of pregnancy, childbirth and neonatal outcomes in women with a condition of placental abruption and determining the significance of various factors in the development of this pathology.

A retrospective analysis of 79 women giving birth stories, whose pregnancy were complicated by placental abruption, and were delivered by caesarean section between 2011 and 2015.

During the last 5 years we have seen a decrease in frequency to placental abruption from 0,95% to 0,39%. An increasing frequency of placental abruption in nulliparous women and in III trimester of pregnancy. In 12,7% of cases placental abruption occurred in women with a uterine scar, which confirms the value of the morphological changes in the wall of the uterus on the development of obstetric complications.

The primary cause of acute neonatal asphyxia moderate and severe degree was the utero-placental circulation disturbance associated with placental abruption. The satisfactory condition of 60% of neonates born in women who have been diagnosed in a timely manner and made delivery, asphyxia in moderate to severe 27,5% of newborns were born, fetal death was 12,5%.

Further analysis and study of current data related to the identification of risk groups, diagnosis and management of pregnant women with placental abruption, with the aim of reducing adverse maternal complications and perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, complications, placental abruption, caesarean section.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является одной из актуальных и приоритетных тем в связи с высоким риском неблагоприятных исходов для женщины, плода и новорожденного, непредсказуемостью исходов акушерских состояний и недостаточной эффективностью их коррекции. Частота встречаемости ПОНРП варьирует от 0,4 до 1,4 % [1, 2].

Клинические проявления отслойки плаценты различны: от минимального кровотечения и отсутствия влияния на состояние матери и плода, до массивного коагулопатического кровотечения (частота в среднем – 10-15% при тяжелой степени из числа всех случаев отслойки, приводящих к тяжелой заболеваемости и смерти). Уровень материнской смертности в связи с отслойкой в среднем равен 3%, при осложнении отслойки нормально расположенной плаценты массивная кровопотеря составляет 20-30%, а при отслойке предлежащей плаценты, осложненной коагулопатическим кровотечением, достигает 50%. При этом перинатальная смертность составляет более 50% [3].

Как известно, для развития ПОНРП характерна многофакторность причин: возраст пациенток более 35 лет, курение, привычное невынашивание, преждевременные роды, паритет родов более 3-х, аномалии длины и прикрепления пуповины, преждевременный разрыв плодных оболочек, осложнённая Rh-конфликтом беременность, многоплодие, гипертоническая дисфункция миометрия, травмы живота, патологические изменения стенки матки (после аборт, лечебно-диагностических манипуляций в полости матки, операций, при патологии эндометрия инфекционного генеза, аденомиозе). Наиболее значимым фактором риска ПОНРП и антенатальной гибели плода является преэклампсия, что обусловлено развитием при данной акушерской патологии гемореологических нарушений и морфологических изменений в плаценте, сопровождающихся нарушениями маточного и плацентарного кровообращения [1, 4–8].

К причинам, предшествующим и непосредственно участвующим в патогенезе ПОНРП, имеющим весомую роль в развитии ПОНРП, относят также различные экстрагенитальные заболевания: гипертоническую болезнь, аутоиммунные заболева-

ния, сахарный диабет, васкулопатию, а также заболевания, сопровождающиеся нарушениями свертывания крови тромбгеморрагического характера [3, 9].

Целью нашей работы явилось проведение анализа течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и определение значимости различных факторов в развитии данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй родов 79 женщин, беременность которых осложнилась ПОНРП, родоразрешённых путём операции кесарева сечения в период с 2011 по 2015 гг.

Материал предоставлен Государственным бюджетным учреждением здравоохранения республики Крым «Симферопольская центральная районная клиническая больница» (ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ»).

Изучен анамнез, течение беременности и особенности оперативного родоразрешения у 79 беременных с ПОНРП, а также произведен анализ состояния новорожденных данных пациенток. Необходимо отметить, что ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» является акушерским стационаром второй группы (средняя степень риска), согласно Приказу Минздрава России от 12.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», в связи с чем в исследуемой группе пациенток отсутствовали женщины с тяжёлой экстрагенитальной патологией, преэклампсией тяжёлой степени, признаками несостоятельности рубца на матке, выраженным многоводием и другими серьёзными осложнениями беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2011 по 2015 гг. в ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» всего произошло 11409 родов. Частота беременностей, осложнившихся ПОНРП, составила в среднем 0,7%. Анализ количества случаев ПОНРП по годам показал, что показатель данной патологии у беременных имеет тенденцию к снижению (рис.).

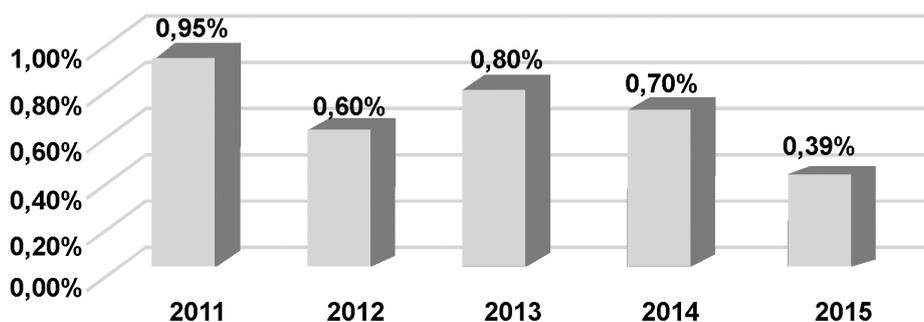


Рис. Частота беременностей, осложнившихся ПОНРП, в 2011-2015 гг.

Согласно данным литературы, одним из факторов развития ПОНРП является возраст пациенток старше 35 лет [1]. В нашем исследовании по возрасту беременные с ПОНРП распределились следующим образом: до 25 лет данное осложнение развилось у 25 (29,1%) пациенток, от 25 до 35 лет – у 36 (48,1%), старше 35 лет – у 18 (22,8%). Таким образом, большинство беременных с ПОНРП входило в категорию от 25 до 35 лет, что, вероятно, связано с наибольшей репродуктивной активностью в данном возрасте и отсутствием в анализируемой группе пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Общий анамнез был отягощен детскими инфекционными и острыми респираторными заболеваниями, которыми переболели все женщины. Из экстрагенитальных заболеваний пролапс митрального клапана I степени отмечался у 2 (2,5%) женщин, хронический пиелонефрит – у 2 (2,5%), ожирение I-II степени – у 4 (5,1%), варикозная болезнь нижних конечностей – у 1 (1,3%).

Акушерский анамнез отягощен абортами у 10 беременных (12,7%). Из гинекологических заболеваний у 2 (2,5%) пациенток диагностирована миома матки, хронический аднексит в анамнезе – у 2 (2,5%). Рубец на матке после предыдущего родоразрешения путём операции кесарева сечения имелся у 10 (12,7%) пациенток исследуемой группы, что может свидетельствовать о важной роли патологических изменений структуры маточной стенки в развитии преждевременной отслойки плаценты.

На фоне протекающей беременности возникли следующие осложнения: преэклампсия средней степени – у 1 (1,3%) беременной, анемия I-II степени – у 3 (3,8%), изосенсибилизация по Rh-фактору – у 1 (1,3%), умеренное многоводие – у 1 (1,3%). Многоплодная беременность (двойня) была у 1 (1,3%) женщины.

Диагностика ПОНРП была основана на клинико-анамнестических данных, результатах лабораторных исследований, заключениях ультразвуковых исследований, доплеро- и кардиотокографии.

Особое значение для исхода ПОНРП имеет быстрота и способ родоразрешения. Методом выбора родоразрешения при ПОНРП во время беременности является кесарево сечение. При родоразрешении через естественные родовые пути зачастую задерживаются мероприятия по борьбе с гипотонией матки и коагулопатией. Это приводит к более массивной кровопотере и развитию ДВС-синдрома.

Методом родоразрешения в исследуемой группе пациенток в 100% случаев было кесарево сечение. В срок до 26 недель была родоразрешена 1 (1,3%) женщина, от 26 до 28 недель – 3 (3,8%), от 28 до 30 недель – 3 (3,8%), от 30 до 32 недель – 7 (8,9%), от 32 до 34 недель – 9 (11,4%), от 34 до 36 недель – 14 (17,7%), от 36 до 38 недель – 11 (13,9%), от 38 до 40 недель – 27 (34,2%), после 40 недель – 4 (5,1%).

Первородящие составили 59,5%, повторнородящие 40,5%. Таким образом, согласно нашим наблюдениям, наиболее часто ПОНРП произошла у первородящих, в III триместре беременности, что согласуется с данными наблюдений других авторов [1]. Обращает на себя внимание высокая частота данного осложнения при доношенной беременности, что может быть объяснено истощенностью к данному сроку гормонозависимых и компенсаторных функций ткани плаценты, максимальным растяжением стенок матки и повышением маточного тонуса.

Учитывая объём кровопотери до и во время родоразрешения, беременные были разделены на 3 группы: в 1 группу (кровопотеря до 500 мл) вошли 3 (3,8%) женщины, во 2 группу (кровопотеря 501-1000 мл) – 66 (83,5%), в 3 группу (более 1000 мл) – 10 (12,7%). Геморрагический шок I-II степени развился у 2 (2,5%) пациенток.

Клиническая картина ПОНРП в 1 группе была скудной. Из 3 беременных у 2 были незначительные кровянистые выделения из влагалища, у 1 они сочетались с тянущими болями внизу живота. Состояние беременных и плодов оценивалось как удовлетворительное. При клинико-биохимическом обследовании женщин существенных отклонений не обнаружено.

У всех беременных 2 и 3 групп ведущими явились два симптома: умеренное или обильное кровотечение из половых путей и дистресс плода. Также отмечались боли в животе и повышенный тонус матки, локальная болезненность в месте отслойки плаценты, расположенной по передней стенке матки. При клинико-биохимическом обследовании отмечалась анемия и проявления коагулопатии. У 2 пациенток третьей группы развился геморрагический шок I-II степени.

За период с 2011 по 2015 гг. у 79 женщин родилось 80 новорожденных (1 двойня): из них мужского пола – 46 (58%), женского – 34 (42%). Из общего количества новорожденных число доношенных составило 44 (55%), соответственно, недоношенных – 36 (45%).

Масса тела детей была до 1000 г у 4 (5%); 1000-1500 г – у 5 (6,3%); 1501-2000 г – у 9 (11,3%); 2001-2500 г – у 16 (20%); 2501-3000 г – у 19 (23,8%); 3001-3500 г – у 14 (17,5%); 3501-4000 г – у 12 (15%); свыше 4000 г – у 1 (1,3%).

В удовлетворительном состоянии по шкале Апгар (7-10 баллов) родилось 48 новорожденных (60%), в состоянии асфиксии средней степени тяжести (5-6 баллов) – 13 (16,3%), в состоянии тяжелой асфиксии (4 балла и меньше) – 9 (11,3%). Неблагоприятным фактором, который усугубил состояние новорожденных, родившихся в асфиксии, явилась патология пуповины и плаценты, диагностированная при родоразрешении у 12 женщин. Из них одно-, двукратное обвитие вокруг шеи плода, туловища выявлено у 7

женщин; патология плаценты (гипер-, гипоплазия, очаги кальцинов, петрификатов) – у 9.

Из 80 новорожденных 10 (12,5%) родились мертвыми: доношенные – 2, недоношенные – 8. Причиной мертворождений явился дистресс плода в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Таким образом, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты приводит к выраженным патологическим изменениям со стороны плода, росту случаев мертворождаемости.

ВЫВОДЫ

1. В течение последних 5 лет (с 2011 по 2015 гг.) отмечается снижение частоты ПОНРП с 0,95% до 0,39%. Отмечено увеличение частоты ПОНРП у первородящих женщин, в III триместре беременности. В 12,7% случаев ПОНРП имела место на фоне рубцового изменения стенки матки, что подтверждает значение морфологических изменений в стенке матки на развитие данного акушерского осложнения.

2. Обращает на себя внимание факт наличия большого количества беременностей, при которых этиология ПОНРП не определена. Отслойка плаценты в данных случаях является, скорее всего, проявлением системной, скрыто протекающей патологии у беременных, что требует более тщательного сбора анамнеза и обследования пациенток.

3. Методом выбора родоразрешения при ПОНРП во время беременности является кесарево сечение.

4. Основной причиной развития асфиксии новорожденных средней и тяжелой степени явилось острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения, связанное с ПОНРП. В удовлетворительном состоянии родилось 60% новорожденных у женщин, у которых своевременно был выставлен диагноз и произведено родоразрешение. Следовательно, одним из важнейших факторов, влияющих на состояние матери, плода и новорожденного при ПОНРП, является своевременность диагностики и родоразрешения.

5. В структуре перинатальной смертности у женщин с ПОНРП антенатальная гибель плода составила 12,5%, что доказывает необходимость дальнейшего анализа и изучения современных данных, связанных с выявлением групп риска, диагностикой и ведением беременных с ПОНРП, с целью сниже-

ния неблагоприятных материнских осложнений и перинатальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перетятко Л.П., Стороженко Т.В. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: предрасполагающие факторы, этиология, патогенез, клинко-морфологическая классификация. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;4:345.

2. Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р., Юлдашева О.С., Гафурова Ш.М., Тураева Г.Ю., Парпиева Д.А., Исмаилова З.У. Влияние цитокинов на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Молодой ученый*. 2015;21:297-299.

3. Омурбекова М.М. Акушерские исходы у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2013;2:80-83.

4. Atkinson AL, Santolaya-Forgas J, Blitzer DN, Santolaya JL, Matta P, Canterino J, Oyelese Y. Risk factors for perinatal mortality in patients admitted to the hospital with the diagnosis of placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Mar;28(5):594-597.

5. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G, Biggio J, Williams MA, Wapner RJ, Wright JD. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):272.e1-9.

6. Иванов И.И., Загоруйко А.К., Прочан Е.Н. Ультразвуковые изменения плаценты при преэклампсии беременных. *Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. 2010;10(4):74-78.

7. Зильбер М.Ю., Гребнева О.С. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с острой плацентарной недостаточностью в третьем триместре гестации. *Уральский медицинский журнал*. 2011;4:61-67.

8. Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Детская медицина Северо-Запада*. 2011;2(3):63-75.

9. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Основные звенья механизма патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(6):46-53.

УДК: 618.146-007.63

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. Х. Кимаева, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 414000, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82.

E-mail: lus-s84@mail.ru

В данной статье приведены клинико-anamnestические данные 120 беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Представлен социальный портрет пациенток с указанным осложнением беременности, показана частота встречаемости у них экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, беременные женщины, клинико-anamnestические данные.

CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA OF THE PATIENTS WITH ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

A. H. Kimaeva, L. V. Stepanyan, S. P. Sinchikhin

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

This article provides clinical and anamnesic data of 120 pregnant women with isthmio-cervical insufficiency. Presents a social portrait of patients with a specified complication of pregnancy, shows the frequency of occurrence they have extragenital and obstetric pathology.

Keywords: isthmio-cervical insufficiency, pregnant women, clinical and anamnesic data.

Одними из актуальных проблем современного акушерства и перинатологии являются вопросы невынашивания беременности и преждевременных родов, что связано с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности в целом. По данным литературы, за последние пять лет невынашиванием заканчивается каждая 8-9 беременность, как результат высокой распространённости искусственного прерывания беременности, инфекций, передаваемых половым путем, эндокринной патологии, гормональных нарушений, антифосфолипидного синдрома (АФС), нарушений иммунитета и системы гемостаза [1]. После двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности составляет уже 20-25%, после трех – 30-45% [2, 3]. Одной из причин прерывания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая, по данным различных авторов, встречается от 1 до 15% беременных женщин [4-8].

Цель исследования – определить клинико-anamnestические данные пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных анамнеза 120 беременных женщин, у которых была диагностирована ИЦН. Обследование беременных в период наблюдения проводилось согласно приказу №572н Министерства здравоохранения Российской Федерации 01.11.2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил $28,9 \pm 0,97$ лет: до 20 лет было 19 (15,8%) женщин, в возрасте 21-30 лет – 77 (64,2%), в возрасте 31-40 лет – 24 (20%) беременных. Большинство наблюдаемых были городскими жителями – 96 (79,8%) человек, в области проживали 24 (20,2%) женщины. По социальному статусу: 56 (47%) женщин имели рабочие специальности, 25 (21%) – были учащимися, а 39 (32%) – относили себя к домохозяйкам. Среднее образование имели 52 пациентки (43,3%), высшее – 34 (28,3%). В официально зарегистрированном браке состояла 101 (84,1%) пациентка.

Обращало на себя внимание то, что у относительно достаточно большого количества беременных с ИЦН до беременности фиксировался индекс массы тела (ИМТ) более 25 единиц. При этом 34 (28,6%) пациентки имели ИМТ, равный $28,4 \pm 0,7$, что следует расценивать как предожирение. С ожирением I степени (ИМТ $34,7 \pm 0,9$) были 12 (10%) женщин, а II степени (ИМТ $38,1 \pm 0,4$) – 18 (15%) пациенток. Указанное свидетельствует о нарушениях функций эндокринной системы [9].

Основными экстрагенитальными заболеваниями были: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронические заболевания органов мочевыделительной системы (МВС), миопия слабой и средней степени, заболевания дыхательной системы (ДС) (хронический тонзиллит, фарингит), вегето-сосудистые расстройства (ВСР), варикозная болезнь

вен нижних конечностей (ВНК), заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА), ревматизм, различные заболевания сердечно-сосудистой системы по типу пролапса митрального клапана (ПМК), миокардита у 52 (43%), 21 (17,2%), 19 (16%), 18 (15%), 13 (11%), 8 (7%), 4 (3,3%), 3 (2,1%), 5 (4,2%) и 8 (6,5%) пациенток

соответственно. Среди нарушений функций органов эндокринной системы основными были дисфункция щитовидной железы и нарушение толерантности к углеводам – у 4 (3,1%) и 8 (6,1%) пациенток, соответственно. Сочетанная экстрагенитальная патология наблюдалась у 9,1% женщин (рис. 1).

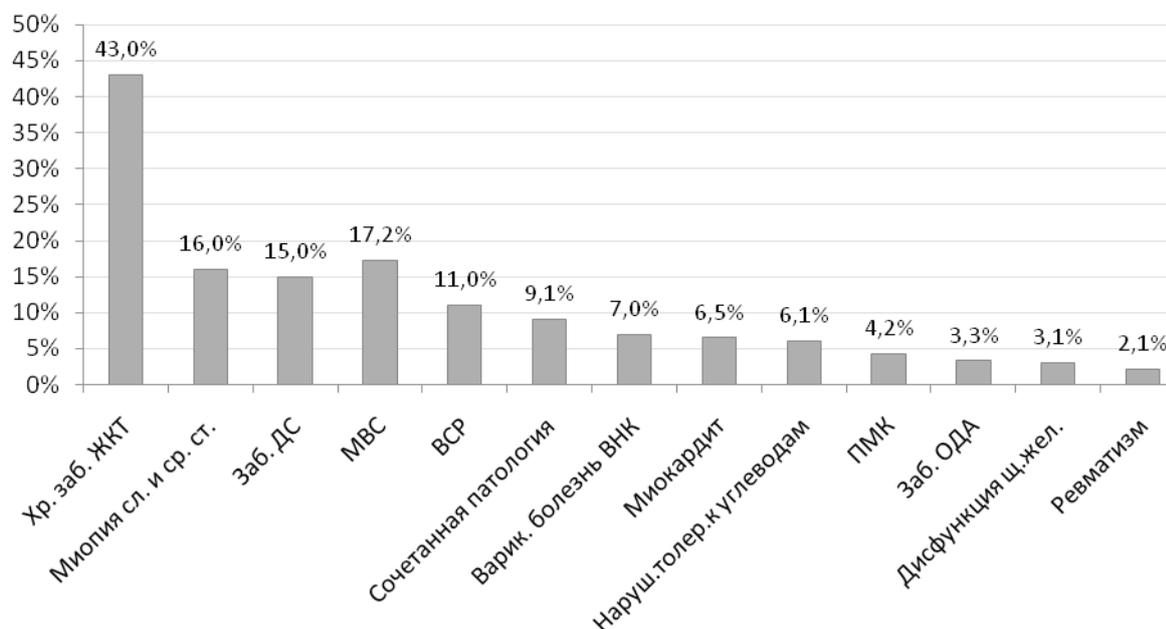


Рис. 1. Экстрагенитальная патология у беременных с ИЦН.

При рассмотрении функции репродуктивной системы выявлены следующие особенности.

Начало менархе в 11-15 лет имело место у большинства 95 (78,8%) женщин, позднее – после 15 лет – у 25 (21,2%) пациенток. Регулярный менструальный цикл отмечали 104 (87%) опрошенные женщины. Обильные менструации наблюдались у 13 (10,8%) женщин, умеренные – у 99 (82,8%), скудные – у 8 (6,4%), болезненные – у 57 (47,3%), безболезненные – у 64 (53,7%) пациенток. Следует отметить, что у 26 (22%) пациенток за последние 2 года имелись изменения менструального цикла, связанные с дисфункцией яичников.

Сексуальный дебют в 15 лет отмечали 43 (35,9%) женщины, в 16-20 лет – 48 (40,2%), после 20 лет – 29 (23,9%). На наличие трех половых партнеров до настоящей беременности указывали 44,9% женщин.

При опросе о методах контрацепции были получены следующие данные. Наиболее часто до беременности наблюдаемые пациентки использовали внутриматочную контрацепцию (37 (31,2%) человек). Другими методами предупреждения беременности (механическим, гормональным, календарным и химическим) пользовались 49 (41,2%), 16 (13,4%), 15 (12,9%) и 7 (5,6%) женщин.

В анамнезе беременность была первой у 24 (19,8%) пациенток, повторной – у 96 (80,2%). Об-

ращает на себя внимание паритет беременности пациенток. Так, данная беременность была 3-ей у 30 (25,4%) пациенток с ИЦН, 4-ой – у 16 (13,1%), 5-ой и более – у 12 (9,8%).

У большинства повторнобеременных первая гестация заканчивалась ее прерыванием, среди которых у 23 (24,1%) женщин в анамнезе имело место прерывание беременности по желанию. Более 2-х аборт в анамнезе было у 63 (65,9%) женщин, один выкидыш – у 14 (15,1%), более двух выкидышей – у 43 (44,9%) пациенток. Срочные роды были у 25 (25,7%) пациенток, вторые и последующие – у 9 (8,9%). Ранее одни преждевременные роды наблюдались у 34 (35,4%) женщин, двое и более – у 10 (10,1%). На наличие ИЦН при предыдущих беременностях указывала 21 (17,2%) женщина.

Быстрые, стремительные роды, роды крупным плодом, разрывы шейки матки в родах при предыдущих гестациях наблюдались у 85 (71,1%) пациенток.

Обращает на себя внимание тот факт, что больше половины пациенток (84 (70,7%) человека) перенесли внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала (выскабливание полости матки, гистероскопия, удаление полипов эндометрия), при этом у 46 (38,4%) пациенток в анамнезе было две и более инструментальные манипуляции.

Из гинекологических заболеваний у обследуемых пациенток преобладали воспалительные заболевания органов малого таза: хронический сальпингоофорит встречался у 48 (40,2%) женщин, хронический эндометрит – у 64 (53,3%). Кроме того, при осмотре у 61 (51,1%) беременной диагностировался эндоцервикоз, при этом из анамнеза было известно, что 20 (16,7%) пациенток до беременности получали консервативное лечение фонового заболевания шейки матки, а 12 (10%) женщин – хирургическое (диатермокоагуляция или криодеструкция).

Миома матки и эндометриоз у беременных с ИЦН выявлены с одинаковой частотой (у 21 пациентки). Следует отметить среди наблюдаемых женщин высокую частоту хирургических вмешательств. Различные операции на органах малого таза выпол-

нялись у 24 (20,1%) пациенток.

Эндокринная форма бесплодия до беременности наблюдалась у 24 (20,1%) пациенток. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречался у 18 (15,1%) женщин, гиперандрогения – у 13 (11%), гиперпролактинемия – у 10 (8,1%). Перечисленные патологические состояния могут свидетельствовать о неполноценности нейроэндокринной функции яичников.

Беременность была индуцирована у 24 (20%) пациенток, из них с использованием процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – у 14 (11,7%) человек, в результате стимуляции кламидиальным препаратом – у 10 (8,3%) пациенток. Структура гинекологических заболеваний представлена на рисунке 2.

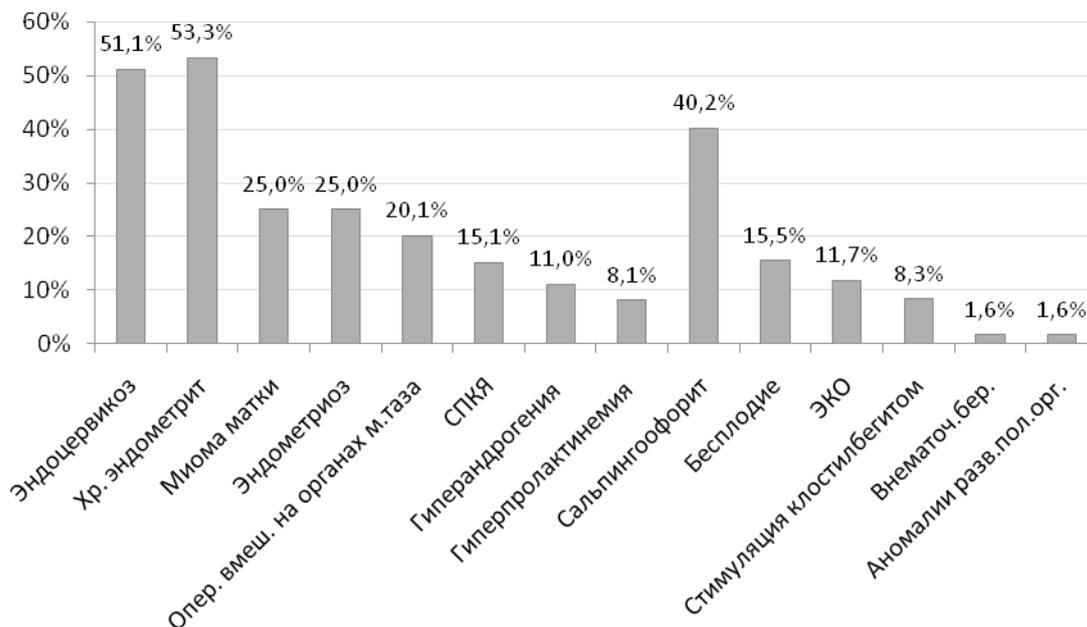


Рис. 2. Гинекологические заболевания у беременных с ИЦН.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа клиничко-анамнестических данных было выявлено, что у большинства беременных с ИЦН отмечается отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез.

2. Одним из ведущих факторов ИЦН могут быть неполноценность эндокринной функции, травматизация шейки матки (повреждения шейки матки в родах, большое число внутриматочных вмешательств), приводящие к морфо-функциональным изменениям соединительнотканых элементов шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанян Л.В., Синчихин С.П. Особенности механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):86-89.

2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2007;5:24-27.

3. Степанян Л.В., Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;6(3):48-51.

4. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

5. Кох Л.И., Сатышева И.В. Клинические аспекты патологии соединительной ткани при истмико-цервикальной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;23:38-40.

6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: ООО «Медиабюро Статус презенс»; 2011.

7. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó

C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llorba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PESEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1800-1806.

8. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem

MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5. Доступно по: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007873.pub3/epdf>.

9. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: Мед-пресс-информ; 2008.

УДК: 618.3-06

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЗДОРОВЛЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ДОКАЗАННОЙ УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ

О. Р. Контлокова¹, В. В. Рыжков¹, Е. Е. Урвачева²

¹Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного и дополнительного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства»

Адрес переписки: 355040, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 19/2, кв. 67.

E-mail: okontloкова@mail.ru

Цель исследования – повышение эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий у женщин с угрозой невынашивания беременности с учетом адаптационных реакций и использованием системной антистрессовой активационной терапии (СААТ).

Отобрано 170 пациенток с угрозой невынашивания беременности, сопоставимые по возрасту и характеру соматической и гинекологической патологии. У всех женщин проведен анализ динамики адаптационных реакций по методике Л.Х. Гаркави (2006). В основную группу вошли 73 женщины с угрозой невынашивания беременности, в комплексную терапию которым с учетом имеющейся экстрагенитальной и генитальной патологии была включена СААТ с применением адаптогенов, с последующей реабилитацией в условиях специализированного санатория. Во вторую группу вошли 97 пациенток, получавших лечение только в отделении патологии беременных по общепринятым стандартам.

Общей закономерностью в патогенезе невынашивания беременности у пациенток обеих групп явился стресс. В основной группе после использования СААТ наблюдались только физиологические адаптационные реакции, причем с явным преобладанием реакций активации (63% беременных), тогда как в группе сравнения у большей части пациенток отмечались реакции тренировки, а у каждой 6 беременной сохранялся стресс. Преждевременные роды произошли только у 1-й беременной основной группы, что составило 1,37%, тогда как в группе сравнения – у 14 (14,43%). У пациенток первой группы отмечали достоверное снижение гестозов, аномалий родовой деятельности, дети рождались с более высокой оценкой по шкале Апгар, с лучшими антропометрическими показателями.

Таким образом, использование СААТ способствует благоприятному течению беременности и родов, рождению более здоровых детей.

Авторы информируют об отсутствии конфликтов интересов.

Ключевые слова: невынашивание беременности, стресс, системная антистрессовая активационная терапия, адаптогены, санаторно-курортные факторы.

THE NEW TECHNOLOGY OF RECOVERY OF PREGNANT WOMEN WITH PROVEN THREAT OF MISCARRIAGE

O. R. Kontloková¹, V. V. Ryzhkov¹, E. E. Urvacheva²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of postgraduate and additional education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

²Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology of the Federal Medical and Biological Agency

Objective – to increase the effectiveness of therapeutic interventions for women with threatened miscarriage, taking into account the Adaptive responses and use of system antistress activation therapy (SAAT).

170 selected patients with threatened miscarriage, comparable by age and type of somatic and Gynecological Pathology. All women have the analysis of dynamics of adaptive responses by the methodology of L.H. Harkavy (2006). The core group included 73 women with threatened miscarriage, in complex therapy of which, taking into account existing extragenital and genital pathology, SAAT was included with the use of adaptogens, with subsequent rehabilitation in a specialized sanatorium. The second group consisted of 97 patients treated only in the Department of pathology of pregnant to generally accepted standards.

Common regularity in the pathogenesis of miscarriage in patients of both groups was stress. In the main group after the use of SAAT were observed only physiological adaptation reaction, with a clear predominance of reactions activation (63%), whereas the comparison group in the majority of patients experienced reactions a workout, and every 6 pregnant remained stress. Preterm delivery occurred only one pregnant core group, which amounted to 1,37%, whereas the comparison group it amounted to 14,43%. Patients in the first group noted a significant lowering of gestosis, the anomalies of labour, children born with the higher score Apgar scale, with the best anthropometric indicators.

Thus, the use of SAAT contributes to the favorable stream of pregnancy and childbirth, the birth of healthier children. The authors inform on the absence of conflicts of interest.

Key words: premature delivery, stress, system antistress activation therapy, adaptogens, health-resort factors.

Преждевременные роды являются одной из главных проблем в современном акушерстве. Их частота остается стабильно высокой – около 15% – и не имеет четкой тенденции к снижению. Ежегодно в России рождается более 11000 недоношенных детей, требующих проведения дорогостоящих реанимационных мероприятий и дальнейшего выхаживания [1, 2].

В условиях демографического и экономического кризисов, происходящих в стране, эта проблема имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [3]. Одной из основных причин формирования первичной плацентарной недостаточности, приводящей в конечном итоге к преждевременному прерыванию беременности и неблагоприятным исходам для плода, являются внутриутробные инфекции, источником которых является организм матери [4, 5].

Последние десятилетия отмечены значительным ухудшением здоровья беременных женщин, многие из которых имеют хронические очаги инфекции в организме, в том числе и мочеполовой системе, приводящие к развитию состояния хронического стресса. Поэтому реабилитация женщин с доказанной угрозой невынашивания беременности так же важна, как и санация очагов инфекции.

Цель исследования – повышение эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий у женщин с угрозой невынашивания беременности с учетом адаптационных реакций и использованием системной антистрессовой активационной терапии (СААТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования мы отобрали 170 пациенток с угрозой невынашивания беременности, сопоставимых по возрасту и характеру соматической и гинекологической патологии. У всех женщин проведен анализ динамики адаптационных реакций у беременных по методике Л.Х. Гаркави [6]. Типы адаптационных реакций у пациенток определяли по содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и по опроснику 7-балльной самооценки состояния. Лейкоцитарный индекс эндогенной интоксикации определялся по методу Островского-Светича (расчет индекса отношения гранулоцитов к лимфоцитам и отношения нейтрофилов к лимфоцитам).

Выделены 2 группы – основная (первая) и группа сравнения (вторая). В основную группу вошли 73 женщины с угрозой невынашивания беременности, в комплексную терапию которым с учетом имеющейся экстрагенитальной и генитальной патологии была включена СААТ с использованием адаптогенов растительного и синтетического происхождения в условиях отделения патологии беременных Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя», с последующей реабилитацией в условиях санатория «Зори Ставрополя» г. Пятигорска.

литацией в условиях санатория «Зори Ставрополя» г. Пятигорска.

В качестве адаптогена использовали токоферол ацетат по 400 мг/сут. по показаниям, при наличии симптомов эндотоксикоза лечение дополнялось энтеросорбентами.

Всем пациенткам основной группы в условиях санатория были включены элементы общего саногенетического воздействия: лечебно-охранительный режим, климато- и ландшафтотерапия, дозированная ходьба по терренкуру, аутотренинг, минеральная вода (Лермонтовский минеральный источник №7), кислородные коктейли. По отдельным показаниям назначались ЛФК, бальнеотерапия, масляные ингаляции, спелеотерапия, ручной массаж воротниковой зоны. Лечение подбиралось строго индивидуально с участием врача акушера-гинеколога и курортолога. Во вторую группу вошли 97 пациенток, получавших лечение только в отделении патологии беременных по общепринятым стандартам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар все пациентки обеих групп предъявляли жалобы на тянущие боли в нижних отделах живота (100%), боли в поясничной области (15-16%), патологические выделения из половых путей (57-62%). При акушерском исследовании у беременных женщин выявлена гипертонус матки в 100% случаях. Также пациентки предъявляли жалобы на раздражительность, утомляемость, снижение работоспособности, активности, аппетита, нарушение сна и тревогу за исход беременности и родов.

Во время обследования было выявлено, что у 66 пациенток основной группы (90,4%) и у 87 контрольной группы (89,6%) диагностировались различные генитальные и экстрагенитальные заболевания. В обеих группах преобладали воспалительные заболевания нижнего отдела урогенитальной системы, а также заболевания почек и мочевыводящих путей.

В процессе работы нами было установлено, что общей закономерностью в патогенезе невынашивания беременности у пациенток обеих групп явился стресс и его разновидности.

Во время исследования были определены типы адаптационных реакций у беременных в основной и контрольной группах.

Так, стрессовые реакции были выявлены у 55 (75,34%) беременных первой группы и у 75 (77,31%) – второй ($p>0,05$). Реакции тренировки – у 11 (15,06%) и у 14 (14,43%) соответственно ($p>0,05$). Реакция активации отмечена у 7 (9,58%) пациенток основной группы и у 8 (8,24%) – в группе сравнения ($p>0,05$).

После использования СААТ реакции стресса исчезли совсем, реакции тренировки отмечены у 27 беременных, что составило 36,98%, реакция активации – у 46 – 63,01% ($p<0,001$) при сравнении показате-

телей до и после комплексного лечения. Беременные отмечали значительное улучшение общего состояния и повышение адаптационного потенциала, что и повлияло на благополучный исход беременности.

Во второй группе у женщин, получавших лечение только в отделении патологии беременных по общепринятым стандартам, реакции стресса после выписки из стационара зарегистрированы у 16 пациенток – 16,49% ($p < 0,05$), реакции тренировки – у 63 – 64,94% ($p < 0,01$), реакции активации – у 18 женщин – 18,6% ($p < 0,05$) при сравнении показателей до и после стационарного лечения. У беременных сохранялась низкая активность, пессимизм, раздражительность, угнетенность, нарушение сна и аппетита.

Из проведенных исследований видно, что в основной группе после использования СААТ наблюдались только физиологические адаптационные реакции, причем с явным преобладанием реакций активации (63% беременных), тогда как в группе сравнения у большей части пациенток отмечались реакции тренировки, а у каждой 6 беременной сохранялся стресс.

Содержание лимфоцитов в периферической крови после проведенного лечения в основной группе составило $25 \pm 0,5\%$, в контрольной – $20,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$). Лейкоцитарный индекс эндогенной интоксикации в третьем триместре беременности у лиц первой группы составил $2,87 \pm 0,07$, во второй – $3,55 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), что говорит о более благоприятном течении беременности в плане развития эндотоксикоза у женщин, получавших СААТ.

Использование СААТ положительным образом повлияло на благополучные исходы беременности для матери и плода. Так, в основной группе беременность осложнилась гестозом только у 2 женщин, что составило 2,74%, тяжелых форм отмечено не было. В контрольной группе гестоз присоединился у 16 беременных – 16,49% ($p < 0,01$), причем у 2 (2,06%) была диагностирована тяжелая преэклампсия.

Аномалии родовой деятельности (слабость, дискоординация) отмечены у 4 (5,47%) рожениц первой группы и у 9 (9,27%) – во второй ($p < 0,05$). Общая продолжительность родов у женщин первой и второй групп существенно не различалась и составила $7,0 \pm 0,25$ и $7,3 \pm 0,26$ часов ($p > 0,05$), что свидетельствует о рациональном ведении родов и своевременном решении вопроса об операции кесарева сечения при аномалиях родовой деятельности.

Следует особо отметить, что преждевременные роды произошли только у одной беременной основной группы, что составило 1,37%, тогда как в контрольной – у 14 (14,43%, $p < 0,001$). Объем кровопотери в родах у женщин первой группы составил $240,0 \pm 7,6$ мл, в группе сравнения – $225,6 \pm 5,3$ ($p > 0,05$). Объем кровопотери при операции кеса-

рева сечения соответственно составил $710,7 \pm 54,3$ и $700,0 \pm 32,7$ мл ($p > 0,05$), различия не достоверны.

Синдром задержки развития плода отмечен у одной родильницы основной группы, что составило 1,37%, в группе сравнения указанная патология диагностирована у 13 (13,4%) новорожденных ($p < 0,001$).

Оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных основной группы из числа женщин, родивших через естественные родовые пути, составила $7,7 \pm 0,1$ баллов, в контрольной – $7,4 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,02$). Вторая оценка через 5 минут составила $8,6 \pm 0,1$ и $8,2 \pm 0,1$ соответственно ($p < 0,01$).

Оценка новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения у женщин первой группы на первой минуте составила $7,5 \pm 0,2$ баллов, во второй – $6,9 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). На пятой минуте – $8,4 \pm 0,1$ и $7,7 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) соответственно.

Средняя масса детей, рожденных от матерей основной группы, составила $3400,45 \pm 68$ г, в группе сравнения – $3086,86 \pm 59,8$ ($p < 0,01$). Детей с массой 4500 г и более в обеих группах не было. Доля крупных детей с массой 4000–4180 г в первой группе – 6,84% (5 детей), во второй – 3,1% (3 ребенка). Средняя длина новорожденных – $51,5 \pm 0,3$ см и $50,5 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$) соответственно.

Проведенные исследования показали, что у женщин с угрозой невынашивания беременности выявлены фоновые заболевания (воспалительные процессы нижнего отдела урогенитальной системы, болезни почек и мочевыводящих путей, патология эндокринных органов, болезни желудочно-кишечного тракта), которые меняют «норму беременности» и приводят к развитию стресса, который является основной причиной патологического течения беременности и родов, а также преждевременного прерывания беременности.

Таким образом, использование СААТ способствует значительному и достоверному снижению частоты патологических адаптационных реакций у беременных, что способствует снижению числа преждевременных родов, гестозов, аномалий родовой деятельности, рождению детей с более высокой оценкой по шкале Апгар и лучшими антропометрическими показателями.

Мы предложили схему маршрутизации женщин с угрозой невынашивания беременности:

- 1 этап – женская консультация (выявление факторов риска, решение вопроса о госпитализации).

- 2 этап – дневной стационар или отделение патологии беременных (комплексное этиопатогенетическое лечение, СААТ).

- 3 этап – санаторно-курортное лечение (продолжение СААТ, оценка эффективности лечения). Выписка из санатория под наблюдение врача женской консультации.

- 4 этап – родоразрешение в условиях перинатальных центров.

ВЫВОДЫ

1. Доминирующими факторами риска невынашивания беременности являются воспалительные заболевания урогенитальной системы у беременной (62%), болезни почек и мочевыводящих путей (15%).

2. Общей закономерностью в патогенезе невынашивания беременности при наличии факторов риска является стресс, который развивается более чем у 77% исследуемых женщин. В основной группе после проведения СААТ стрессовые реакции исчезали совсем, преобладали реакции активации. У беременных группы сравнения, получавших традиционное лечение, стрессовые реакции сохранялись у 16,5%, преобладали реакции тренировки.

3. Наличие патологических адаптационных реакций у беременных является основанием для использования разработанного нами метода системной антистрессовой активационной терапии, включающего применение адаптогенов и санаторно-курортных факторов.

4. Применение СААТ в комплексном лечении женщин с угрозой невынашивания способствует благоприятному течению беременности и родов, снижению медикаментозной агрессии, достоверному снижению показателя преждевременных родов и перинатальной заболеваемости.

5. Маршрутизация беременных с доказанной угрозой невынашивания должна включать следующие этапы: женская консультация, дневной стационар, отделение патологии беременных, специализированный санаторий с последующим наблюдением

в женской консультации. Принимая во внимание высокую степень риска перинатальной заболеваемости и смертности, родоразрешение таких пациенток должно осуществляться в условиях перинатальных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

2. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА; 2010.

3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: ООО «Медиабюро Статус Праесенс»; 2011.

4. Рыжков В.В., Контлокова О.Р. Санаторно-курортная реабилитация беременных с угрозой невынашивания. Тезисы VII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»; 2014 сентябрь 6-9; Сочи. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2014.

5. Рыжков В.В., Колтунов Е.Н., Контлокова О.Р. Перинатальные аспекты санаторно-курортной реабилитации беременных с угрозой невынашивания. Тезисы VIII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»; 2015 сентябрь 5-8; Сочи. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2015.

6. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та; 2006.

УДК: 618.39-079.6

ПРИЧИНЫ КОРОТКОЙ ШЕЙКИ МАТКИ И ЕЕ РОЛЬ В ИНИЦИАЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Е. Н. Кравченко, М. С. Воронцова, Г. В. Кривчик, О. Ю. Цыганкова, Л. В. Куклина, О. С. Тышкевич, М. В. Набока, А. А. Гончарова

Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

E-mail: kravchenko.en@mail.ru

У женщин с короткой шейкой матки из медицинских факторов чаще определяются преждевременные роды, поздние самопроизвольные и медицинские аборт в анамнезе, невыдержанный интергенетический интервал. Важно, что у части женщин укорочение шейки матки определялось до наступления настоящей беременности: у пациенток с операциями на шейке матки, врожденными пороками развития гениталий, особенно в сочетании с генитальным инфантилизмом. При короткой шейке матки чаще наблюдался эндоцервицит, подтвержденный положительными результатами бактериологического исследования, с определением патогенной микрофлоры в цервикальном канале, что, безусловно, влияло на инициацию родов, связанную с преждевременным разрывом плодных оболочек. Короткая шейка матки чаще наблюдалась у женщин с низким индексом массы тела, связанным с неадекватным питанием. Из экстрагенитальных заболеваний у беременных с короткой шейкой матки чаще диагностировались дисплазия соединительной ткани и синдром врожденной дисфункции коры надпочечников. Выявление клинико-анамнестических факторов риска дает возможность прогнозировать риск развития преждевременных родов у женщин на этапе планирования и на ранних сроках беременности и проводить профилактические мероприятия до развития клинических признаков угрожающих преждевременных родов.

Ключевые слова: короткая шейка матки, преждевременные роды.

REASONS OF THE SHORT CERVIX AND ITS ROLE IN THE INITIATION OF PRETERM LABOR

E. N. Kravchenko, M. S. Vorontsova, G. V. Krivchik, O. Yu. Tsygankova, L. V. Kuklina, O. S. Tyshkevich, M. V. Naboka, A. A. Goncharova

Department of Obstetrics and Gynecology of postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russian Federation

Women with a short cervix in anamnesis have often defined preterm labor, late spontaneous and medical abortion, nonobservance of intergenetical interval. It is important that in some women with the cervical shortening this problem was determined before the current pregnancy: in patients with cervical surgery, congenital malformations of the genitals, especially in combination with genital infantilism. In short cervix often observed endocervicitis, confirmed the positive results of bacteriological research with the definition of pathogenic organisms in the cervical canal, which certainly influenced the initiation of labor, associated with premature rupture of the fetal membranes. Short cervix is more frequent in women with a low body mass index is associated with inadequate nutrition. From extragenital diseases in pregnant women with a short cervix often diagnosed connective tissue dysplasia syndrome and congenital adrenal hyperplasia. Identification of clinical and anamnestic risk factors makes it possible to predict the risk of preterm labor on the planning phase and in early pregnancy and to take preventive measures before some clinical signs of threatening preterm labor.

Keywords: short cervix, preterm labor.

Одним из простых методов прогноза преждевременных родов (ПР) является оценка длины шейки матки с помощью эхографии во II триместре беременности [1–3]. В настоящее время отсутствуют четкие критерии необходимости госпитализации при наличии угрозы ПР, в т.ч. при короткой шейке матки без жалоб и других клинических проявлений. Соответственно, снижается процент лечения пациенток с данной патологией в амбулаторных условиях. Есть данные, что 30% случаев угрозы ПР купируются спонтанно, без медикаментозного лечения [4]. В уточнении причины короткой шейки матки,

критериев диагностики и вероятности наступления спонтанных ПР заложена возможность снижения случаев необоснованного стационарного лечения и медикаментозной агрессии. Наиболее частыми причинами короткой шейки матки являются: недостаточность прогестерона, врожденные аномалии развития, операции на шейке матки, эндоцервицит, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [5–7].

Цель исследования – определить причины короткой шейки матки и ее роль в инициации преждевременных родов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 740 беременных в сроках 22-27 недель 6 дней, из них в основную группу выделены 370 женщин с короткой шейкой матки (25 мм и менее), поступивших в акушерский стационар Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» для уточнения диагноза и выбора акушерской тактики. В группу сравнения были включены 370 женщин с предположительным диагнозом «угрожающие преждевременные роды». При проведении обследования всем пациенткам проводилось уточнение диагноза, в т.ч. ультразвуковая цервикометрия, наличие короткой шейки матки в группе сравнения не подтвердилось: длина шейки матки составляла 26 мм и более [8]. Беременным проводилось полное клиническое обследование, дополнительно проводилось микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала, исследование методом полимеразной цепной реакции на хламидии. Определение маркеров ПР проводилось по тест-системе, определяющей фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1 экспресс-тестом Актим Партус. Для определения статистической достоверности полученных результатов использовался метод Хи-квадрат, при $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы на тянущие боли внизу живота и в пояснице, схватки в основной группе предъявляли 189 женщин (51,1%), другие 48,9% женщин не имели жалоб. Показанием к цервикометрии у них был осложненный акушерский анамнез: ПР (45 женщин – 12,5%) и поздние самопроизвольные аборты (42 – 11,4%), беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (35 – 9,5%). Все пациентки группы сравнения имели жалобы на тянущие боли внизу живота. Есть данные, что длина цервикального канала более 26 мм в сочетании с отрицательным результатом теста свидетельствует о низкой вероятности наступления ПР при наличии маточных сокращений при недоношенном сроке [9]. Особое значение для ПР имеют социально-экономические факторы [10, 11]. Возраст женщин основной группы менее 18 лет имели 38 беременных (10,2%), в группе сравнения – 28 (7,5%; $p=0,246$). Возраст старше 35 лет в основной группе имели 54 женщины (14,5%), в группе сравнения – 47 (12,7%; $p=0,521$). При изучении социально-экономических факторов учитывалась работа: при этом выделены женщины, работающие на производстве, длительно находящиеся в утомительной позе, имеющие физическую нагрузку (длительное стояние, поднятие тяжестей, физическое напряжение, продолжительный рабочий день); с другой стороны, учитывался интеллектуальный труд или физически некомфортная окружающая среда. Также в отдельную группу были выделены

женщины, работа которых связана с психологическим стрессом. В основной группе работающих на производстве женщин было 67 (18,1%), в группе сравнения – 63 (17,0%; $p=0,772$), интеллектуальный труд, соответственно, имели 59 (15,9%) и 56 (15,1%; $p=0,839$). Некомфортную окружающую среду, вредные воздействия имели 39 женщин (10,5%) основной группы и 45 (12,1%; $p=0,562$) – группы сравнения, психологический стресс (преподаватели, студенты) испытывали 29 женщин (7,8%) и 24 (6,5%; $p=0,569$) соответственно. Низкий уровень образования (9 классов средней школы) имели 27 беременных (7,3%) основной группы и 24 (6,4%; $p=0,742$) группы сравнения. Низкий экономический статус определен у 19 женщин (5,1%) основной группы и 20 (5,4%; $p=1,000$) группы сравнения. Хроническую никотиновую интоксикацию имели 112 пациенток (30,3%) и 127 (34,3%; $p=0,271$) соответственно. Алкоголизм и бытовое пьянство выявлены у 17 наблюдаемых (4,5%) основной группы и 15 (4,1%; $p=0,857$) группы сравнения. Наркомания обнаружена у 9 беременных (2,4%) и у 13 (3,5%; $p=0,516$) соответственно. Поздний учет по беременности или отсутствие диспансеризации имели 22 женщины (5,9%) основной группы и 17 (4,6%; $p=0,510$) группы сравнения.

ПР в анамнезе имели 45 женщин (12,2%) основной группы и 19 (5,1%; $p=0,001$) группы сравнения, медицинские аборты соответственно 81 (21,2%) и 42 (11,4%; $p=0,000$). Самопроизвольные аборты до 12 недельного срока в анамнезе имели 34 (9,2%) пациентки основной группы и 21 (5,6%; $p=0,093$) группы сравнения, в сроках 13-21 неделя – соответственно 42 (11,4%) и 14 (3,8%; $p=0,000$). Всего неблагоприятный акушерский анамнез был выявлен у 202 (54,6%) женщин основной группы и у 96 (25,9%; $p=0,000$) группы сравнения. Невыдержанный (короткий) интервал между последними двумя беременностями (менее 2 лет) имели 86 (23,2%) женщин основной группы и 34 (9,2%; $p=0,000$) группы сравнения. Гинекологический анамнез у женщин с риском недонашивания беременности имел некоторые особенности: операции на шейке матки (диатермоэлектроэксцизия, конизация) имели 56 женщин (15,1%) основной группы и 8 (2,1%; $p=0,000$) группы сравнения. Врожденные пороки развития гениталий были диагностированы до беременности у 17 (4,5%) наблюдаемых основной группы и у 7 (1,9%; $p=0,062$) группы сравнения. Вагиниты, бактериальный вагиноз определялись у 46 (12,4%) женщин основной группы и у 39 (10,5%; $p=0,489$) группы сравнения. Эндцервицит был выявлен у 55 (14,9%) женщин и у 27 (5,7%; $p=0,002$) соответственно. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели 31 беременная (8,3%) основной группы и 21 (5,7%; $p=0,196$) группы сравнения. Всего неблагоприятный гинекологический анамнез был выявлен у 241 (65,1%) и 141 (38,1%; $p=0,000$) соответственно.

Факторами риска недонашивания беременности являются экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ). Неадекватное питание и связанный с этим измененный индекс массы тела (ИМТ) был выявлен у 86 (23,2%) женщин основной группы и у 71 (19,2%; $p=0,208$) группы сравнения. ИМТ<18 имели 41 (11,1%) женщины основной группы и 23 (6,2%; $p=0,026$) группы сравнения, ИМТ>30 – соответственно 45 (12,1%) и 48 (13,0%; $p=0,824$). Всего ЭГЗ в основной группе были выявлены у 231 (62,4%) женщины, в группе сравнения – у 197 (53,2%; $p=0,014$). Артериальной гипертензией страдали 28 (7,5%) беременных основной группы и 32 (8,6%; $p=0,686$) группы сравнения. Заболевания почек были диагностированы у 60 (16,2%) женщин основной группы и у 65 (17,6%; $p=0,686$) группы сравнения. Бронхиальная астма выявлена у 16 (4,3%) наблюдаемых основной группы и у 24 (6,5%; $p=0,255$) группы сравнения. Среди эндокринных заболеваний чаще наблюдались заболевания щитовидной железы: у 44 (11,9%) женщин в основной группе и 33 (8,9%; $p=0,229$) в группе сравнения. Гестационный сахарный диабет определен у 26 (7,0%) беременных основной группы и у 29 (7,8%; $p=0,779$) группы сравнения. Синдром врожденной дисфункции коры надпочечников диагностирован у 17 (4,5%) наблюдаемых основной группы и у 5 (2,2%; $p=0,017$) группы сравнения. В целом, эндокринные заболевания выявлены у 87 (23,5%) беременных основной группы и 67 (18,1%; $p=0,085$) группы сравнения. ДСТ наблюдалась у 40 (10,8%) женщин основной группы и у 9 (2,4%; $p=0,000$) группы сравнения. Некоторыми исследователями подчеркивалась связь полиморфизма генов, кодирующих коллаген типа I (COL1A1) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β 1), и ИЦН [4, 12, 13]. Значение ДСТ подтверждено снижением массы тела (индекс Варги 1,45-1,7), наличием стигм дисэмбриогенеза и заболеваний, имеющих отношение к патологии соединительной ткани, а также изменением концентрации оксипролина в суточной моче [7, 14]. Грипп, острые респираторные вирусные инфекции во время настоящей беременности перенесли 37 (10,0%) женщин основной группы и 31 (8,4%; $p=0,525$) группы сравнения.

Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, определена у 35 женщин (9,5%) основной группы и у 25 (6,7%; $p=0,225$) группы сравнения. Многоводие отмечено у 36 беременных (9,7%) женщин основной группы и у 40 (10,8%; $p=0,716$) группы сравнения. Многоплодие (двойни) выявлено у 27 наблюдаемых (7,2%) основной группы и 19 (5,1%; $p=0,287$) группы сравнения. По результатам микробиологического исследования отделяемого цервикального канала, патогенная микрофлора (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp.) была выявлена у 55 женщин (14,9%) основной группы и у

24 (6,4%; $p=0,000$) группы сравнения. Хламидийная инфекция была диагностирована у 43 наблюдаемых (11,6%) основной группы и у 32 (8,6%; $p=0,223$) группы сравнения.

Результаты цервикометрии в основной группе показали, что длина шейки в среднем составила $23,6\pm 1,5$ мм, в группе сравнения – $31,6\pm 2,1$ мм, признаки ИЦН определялись у 53 (15,6%) беременных и у 4 (1,1%; $p=0,000$) соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Выявление клинико-анамнестических факторов риска дает возможность прогнозировать риск развития ПР у женщины на этапе планирования и на ранних сроках беременности и более обоснованно выбирать тактику ведения пациенток и профилактические мероприятия до развития клинических признаков угрожающих ПР. Вне зависимости от причин укорочения шейки матки, социальные факторы риска развития ПР практически одинаковы.

2. У женщин с короткой шейкой маткой из медицинских факторов чаще определяются ПР, поздние самопроизвольные и медицинские аборт в анамнезе, невыдержанный интергенетический интервал. Важно, что у части женщин укорочение шейки матки определялось до наступления настоящей беременности: у пациенток с операциями на шейке матки, врожденными пороками развития гениталий, особенно в сочетании с генитальным инфантилизмом. При короткой шейке матки чаще наблюдался эндоцервицит, подтвержденный положительными результатами бактериологического исследования, с определением патогенной микрофлоры в цервикальном канале, что, безусловно, влияло на инициацию родов, связанной с преждевременным разрывом плодных оболочек. Короткая шейка матки чаще наблюдалась у женщин с низким индексом массы тела, связанным с неадекватным питанием.

3. Из ЭГЗ у беременных с короткой шейкой матки чаще диагностировались ДСТ и синдром врожденной дисфункции коры надпочечников. При короткой шейке матки ПР реализуются чаще, чем у женщин с активацией сократительной деятельности матки, что связано с современными достижениями токолитической терапии, своевременными профилактическими мероприятиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С. Преждевременные роды: есть ли перспективы? *Акушерство и гинекология*. 2015;2:99-101.
2. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Преждевременные роды – диагностика и терапия. *Медицинский совет*. 2014;9:50-53.
3. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012;12. Доступно по: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003927.pub3/epdf>.

4. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Saunders Elsevier; 2012.
5. Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю., Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. Истмико-цервикальная недостаточность у беременных. Методы коррекции. Материалы VIII Международного конгресса по Репродуктивной медицине; 2014 январь 20-23; Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2014.
6. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med*. 2013 Jan;41(1):27-44.
7. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF 3rd. Connective tissue and related disorders and related disorders and preterm birth: clues to genesis contributing to prematurity. *Placenta*. 2009 Mar;30(3):207-215.
8. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jul;38(1):18-31.
9. Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Oct;34(4):437-440.
10. Ходжаева З.С., Федотковская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2014;3:28-32.
11. Kravchenko EN, Tsygankova OYu, Krivchik GV, Kuklina LV, Kropmaer KP, Vorontsova MS, Tyshkevich OS, Naboka MV, Goncharova AA. The role of short cervix uteri in agitation of premature birth. *MEDICUS. International medical scientific journal*. 2015;5(5):11-17.
12. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):462-469.
13. Warren JE, Silver RM, Dalton J, Nelson LT, Branch DW, Porter TF. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):619-624.
14. Кох Л.И., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин истмико-цервикальной недостаточности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;LVIII(4):45-49.

УДК: 618.346.-008.8+616-037

НАРУШЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ, АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

И. И. Крукиер¹, В. В. Авруцкая¹, Е. В. Нарезная², А. С. Дегтярева¹, Л. В. Кравченко¹, А. А. Никашина¹, О. В. Авилова¹, О. И. Кухта¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Химический факультет, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный федеральный университет»

Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

E-mail: biochem@rniiar.ru

Обследованы 57 беременных и их новорожденные, составившие 2 группы: контрольную (20) и основную (37). Материалом исследования служили ткань плаценты, пуповинная кровь новорожденных и сыворотка крови, взятая у детей в 1 месяц, в которой определяли уровень аминокислот (L-аргинина, L-пролина) и факторов роста (ТФР-β и ТФР-α).

Представлены данные о влиянии продукции L-аргинина, L-пролина и ТФР-β и ТФР-α на формирование перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП). Анализ изменений продукции аминокислот и факторов роста, а также их соотношений позволил рекомендовать их в качестве информативных тестов ранней диагностики ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, аминокислоты (L-аргинин, L-пролин), трансформирующий фактор роста (ТФР-β и ТФР-α).

BREACH OF PRODUCTION PROTEINOGENIC AMINO ACIDS, ANGIOGENIC GROWTH FACTORS AND THEIR VALUE IN PERINATAL DAMAGE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

I. I. Krukiar¹, V. V. Avrutskaya¹, E. V. Narezhnaya², A. S. Degtyareva¹, L. V. Kravchenko¹, A. A. Nikashina¹, O. V. Avilova¹, O. I. Kuhta¹

¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

²Chemical faculty, South Federal University, Rostov-on-Don

The study included 57 pregnant women and their newborns, amounting to 2 groups: control (20) and main (37). The material of the study served as the tissue of the placenta, the umbilical cord blood of newborns and blood serum taken in children aged 1 month, which was determined by the level of amino acids (L-arginine, L-proline) and growth factors (TGF-β and TGF-α).

Presented the data on the effect of the products of L-arginine, L-proline and TGF-β and TGF-α in the formation of perinatal central nervous system damage in newborn infants with intrauterine growth restriction (IUGR). Analysis of changes of amino acids and growth factors of production, as well as their relations allowed recommending them as informative test early diagnosis IUGR.

Key words: intrauterine growth restriction, amino acids (L-arginine, L-proline), transforming growth factor (TGF-β and TGF-α).

В настоящее время поражения центральной нервной системы диагностируют у 20-65% новорожденных и относят к ведущим причинам перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы (ЦНС) составляют 50%, поэтому своевременное выявление церебральных отклонений у новорожденных требует немедленной их коррекции.

Значительную роль в формировании перинатальных нарушений ЦНС у плода имеет изменение аминокислотного состава. Знание механизмов функционирования аминокислот в системе «мать-плацента-плод» представляет значительный интерес для выяснения их роли и участия во многих регуля-

торно-метаболических процессах, направленных на обеспечение и рост плода и новорожденного.

Свободные аминокислоты служат предшественниками биоактивных соединений, включаются в энергетический обмен, некоторые из аминокислот выполняют самостоятельные функции, в частности являясь индукторами синтеза стероидных гормонов и пролиферативных процессов, а также активными нейромедиаторами. Одной из этих свободных аминокислот является аргинин – полузаменимая аминокислота, выполняющая многочисленные функции, в том числе пластические и регуляторные. Важная роль также принадлежит ещё другой аминокислоте – пролину. Особенно богат им основной белок соединительной ткани – коллаген, который в высоких

концентрациях содержится в костях и мышечной ткани. Поэтому соотношение аминокислот в биологических жидкостях, очевидно, может отражаться на состоянии плода, что позволяет рассматривать их в качестве возможных маркеров осложненного течения беременности и прогностических показателей состояния новорожденного.

Морфология плаценты предопределяется ростовыми факторами, это связано с тем, что в период её формирования имеет место высокий уровень пролиферации и дифференцировки клеток. Нормальное течение гестации, как и всего процесса репродукции в целом, зависит от состояния ангиогенеза, продукции ангиогенных факторов, контролирующих рост, развитие и регресс сосудов, а также стимулирующих пролиферацию клеток и тканей. Формирование плацентарно-эмбрионального кровообращения, функционирование маточно-плацентарного кровотока во многом определяют характер беременности и условия развития внутриутробного плода. Нарушение баланса эндогенных регуляторов ангиогенеза и соединений, влияющих на тонус сосудов в плаценте и пуповине, по-видимому, способно привести к различным осложнениям беременности.

Поиск новых методов ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности и задержки роста плода (ЗРП), оставаясь одним из приоритетных направлений современного акушерства и перинатологии, привел к необходимости использования определения некоторых аминокислот и факторов роста как ранних маркеров этой патологии [3, 4].

Соотношение аминокислот, а также факторов роста в биологических жидкостях, очевидно, может отражаться на состоянии плода, что позволяет рассматривать их в качестве возможных маркеров осложненного течения беременности (ЗРП) и прогностических показателей состояния новорожденного.

Целью работы явилось изучение содержания L-аргинина, L-пролина, а также продукции факторов роста (ТФР- α , ТФР- β) в плаценте, пуповинной крови и сыворотке крови новорожденных и определение их роли в формировании перинатального поражения ЦНС у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 57 беременных и их новорожденные. В контрольную группу вошли 20 пациенток, беременность и роды которых протекали без осложнений. У 37 женщин беременность осложнилась во втором триместре плацентарной недостаточностью, им был поставлен диагноз – задержка роста плода (основная группа).

Плацентарная недостаточность (ПН) с проявлением ЗРП отмечалась у 70% обследованных женщин основной группы. Диагнозы ПН и ЗРП поставлены на основании комплексного обследования, включающего ультразвуковую фетоплацентометрию, доплерометрию, гормональные исследования и определение активности специфических плацентарных изоферментов щелочной фосфатазы и глутаматдегидрогеназы в сыворотке крови матери [5]. О степени гипоксии плода судили по показателям газового состава, кислотно-основного состояния и уровню ксантина и гуанина в крови у беременных.

У всех новорожденных, обследованных в 1 месяц (основная группа) в клинической картине заболевания имело место перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. При этом был зарегистрирован синдром угнетения (43%), синдром мышечной дистонии по гипотоническому типу (41%) и снижение сухожильных рефлексов (50%), а также у них отмечались рефлексы орально-спинального автоматизма (50%). Все новорожденные были включены в группу со среднетяжелой формой ЗРП.

Материалом исследования служили ткань плаценты, пуповинная кровь новорожденных и сыворотка крови, взятая у детей в 1 месяц, в которых определяли содержание аргинина и пролина методом капиллярного зонного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра [6]. Исследования проводили на аппарате («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия). Сбор и обсчёт данных выполняли при помощи IBM PC с программным обеспечением «Мультихром» (АО «Амперсэнд»). Пример электрофореграммы представлен на рисунке 1.

Уровень ТФР- α и ТФР- β определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы фирмы «R&D system» (USA).

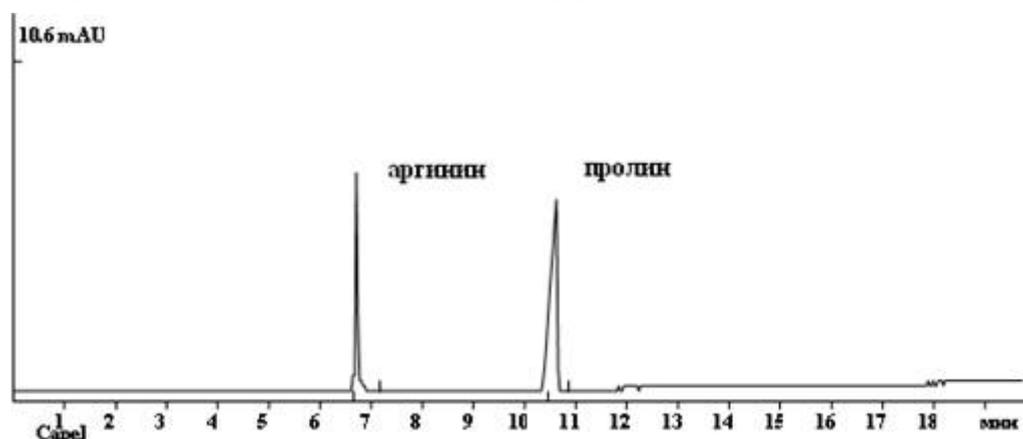


Рис. 1. Электрофореграмма модельной смеси L-аргинина и L-пролина ($C_{\text{аминокислот}} = 0,05$ г/л).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft. Inc.). Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В плаценте беременных на фоне ПН и ЗРП уровень аргинина был снижен в среднем в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Известно, что аргинин используется организмом как строительный и энергетический материал, а также функционирует как сигнальная молекула, т.к. он в больших количествах входит в состав основных белков. Среди них ядерные белки протамины и гистоны, играющие огромную роль в формировании структуры и регуляции функции генов, поэтому при недостатке аргинина, в первую очередь, снижается синтез именно этих белков, а также пептидов и полиаминов [7, 8].

Известно, что потребность растущего организма в пролине также велика [9, 10]. В нашем случае уровень его был снижен (на 64%, $p < 0,001$). Сниженным оказался и рассчитанный нами коэффициент аргинин/пролин (на 82%, $p < 0,001$).

Осложненная беременность также сопровождалась значительными сдвигами в уровне факторов роста. Так, содержание ТФР- β в плацентарной ткани было повышено при ЗРП (в 2,2 раза), и уровень ТФР- α увеличивался, но менее значительно при данной патологии (на 96%). Отношение ТФР- α /ТФР- β было снижено на 56% в основной группе по сравнению с контрольной.

Что касается группы новорожденных со среднетяжелой формой ЗРП, то уровень аргинина в пуповинной крови был снижен на 24% ($p < 0,001$), а пролин – на 75% по сравнению с группой контроля. В 1 месяц у этих новорожденных изученные показатели увеличивались: аргинин – на 29% ($p < 0,001$), пролин – на 55% ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Коэффициент аргинин/пролин в пуповинной крови повышался на 46%, а у детей в 1 месяц после коррекции снижался на 27,7% ($p < 0,001$).

Производство факторов роста в пуповинной крови была повышена: ТФР- α – на 34% ($p < 0,001$), а ТФР- β – на 45% ($p < 0,001$). В 1 месяц на фоне проводимой терапии у обследованных новорожденных с ЗРП уровень изученных факторов роста достоверно не изменялся по сравнению с контрольной группой. Коэффициент ТФР- α /ТФР- β в пуповинной крови был снижен на 45% ($p < 0,001$).

Известно, что наряду с участием факторов роста (ТФР- β и ТФР- α) в регуляции ангиогенеза,

имплантации и дифференциации цитотрофобласта, одним из вторичных метаболических эффектов этих факторов роста, влияющих на процессы гемодинамики, является изменение метаболизма L-аргинина в результате модификации активности NO-синтазы и фермента, участвующего в этом обмене – аргиназы [11]. Влияние ТФР- β на активность NO-синтазы приводит к нарушению генерации оксида азота, а активация им аргиназы сопровождается усилением продукции пролина, способствующего структурным изменениям сосудистой стенки.

ВЫВОДЫ

1. Можно полагать, что выявленные нами изменения в уровне указанных аминокислот и факторов роста приводят к нарушению процессов имплантации и плацентации. Регуляция этих процессов происходит в результате сложнейших взаимодействий большого количества белков, аминокислот и других биоактивных веществ. Резкое нарушение в инвазии трофобласта, модификация формирования первичных и вторичных ворсин нарушает становление гемохориального кровообращения, и, по-видимому, может привести в дальнейшем к задержке роста плода.

2. Выявленная динамика экспрессии факторов роста при ЗРП, очевидно, отражает нарушение процессов ангио- и васкулогенеза, роста и дифференцировки трофобласта, а также развития эмбриона.

3. Нередко исход заболевания зависит не только от локализации и тяжести патологического процесса, но и от ранней (доклинической) диагностики перинатального поражения ЦНС, позволяющей вовремя назначить патогенетически обоснованную терапию ещё на фазе обратимых нарушений.

4. Так, при нейросонографическом исследовании детей основной группы в 1 месяц признаки незрелости головного мозга были отмечены у 71% новорожденных, перивентрикулярные кровоизлияния – у 22% детей, наличие множественных псевдокист – у 22% обследованных.

5. Таким образом, можно заключить, что использование полученных коэффициентов аргинин/пролин и ТФР- α /ТФР- β в плаценте и пуповинной крови, являясь нетравматичным методом, позволит прогнозировать неврологические нарушения у детей раннего возраста, оптимизировать лечебные мероприятия и тем самым предотвратить процесс отсроченной манифестации церебральных повреждений у детей первого года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонин А.А. Адаптация и развитие детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью и обоснование системы превентивных и реабилитационных мероприятий: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1993.

2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. 2-е изд., доп. М.: Триада-Х; 2011.

3. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., Авруцкая В.В., Нарезная Е.В., Никашина А.А., Друккер Н.А., Лигидова А.Т. Способ диагностики задержки роста плода. Патент РФ на изобретение № 2425379/26.03.2010. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2425379>.
4. Никашина А.А., Дегтярева А.С., Крукиер И.И. Значение коэффициента аргинин/пролин в околоплодных водах и плаценте при задержке роста плода. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(5):188.
5. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Длужевская Т.С. Способ диагностики плацентарной недостаточности: А.с. № 1627987. *Открытия, изобретения*. 1991;6:143.
6. Нарезная Е.В., Аскалепова О.И., Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., Никашина А.А. Определение свободных форм аргинина и пролина в амниотической жидкости. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011;1:48-50.
7. Regunathan S, Reis DJ. Characterization of arginine-decarboxylase in rat brain and liver: distinction from ornithine-decarboxylase. *J Neurochem*. 2000 May;74(5):2201-2208.
8. Collier SR, Casey DP, Kanaley JA. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine. *Growth Horm IGF Res*. 2005 Apr;15(2):136-139.
9. Bertolo RF, Burrin DG. Comparative aspects of tissue glutamine and proline metabolism. *J Nutr*. 2008 Oct;138(10):2032S-2039S.
10. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Knabe DA, Li P, Li X, McKnight JR, Satterfield MC, Spencer TE. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*. 2011 Apr;40(4):1053-1063.
11. Shearer JD, Richards JR, Mills CD, Caldwell MD. Differential regulation of macrophage arginine metabolism: a proposed role in wound healing. *Am J Physiol*. 1997 Feb;272(2 Pt 1):E181-190.

УДК: 618.7+618.14-005.1-084

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У РОДИЛЬНИЦ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

В. О. Мамиев¹, С. П. Синчихин¹, О. Б. Мамиев¹, Э. М. Мамиева²

¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника №3», г. Астрахань

Адрес переписки: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

E-mail: vladimir.mamiev@yandex.ru

С целью профилактики кровотечения 40 роженицам из 64 основной группы, имевшим неблагоприятные типы адаптации к родовому стрессу и высокий риск повышенной кровопотери в раннем послеродовом периоде, дифференцированно в первом периоде родов применяли транексам. У 64 пациенток группы сравнения транексам не использовали. Результаты исследования показали, что у женщин основной группы средний показатель кровопотери в родах, раннем послеродовом периоде, частота пограничной кровопотери и минимальная кровопотеря были достоверно ниже, отсутствовала патологическая кровопотеря. Отмечались также нормализация показателей системы гемостаза и более благоприятное течение послеродового периода.

Ключевые слова: послеродовой период, кровотечение, профилактика, дифференцированная тактика.

OPTIMIZATION APPROACH TO PROPHYLAXIS OF BLEEDING IN PUERPERA IN EARLY POST-NATAL PERIOD

V. O. Mamiev¹, S. P. Sinchihin¹, O. B. Mamiev¹, E. M. Mamieva²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

²Municipal Children's Clinic №3, Astrakhan

Taking into consideration the prophylaxis of bleeding in 40 puerperas from 64 persons of the main group having had unfavorable types of adaptation to delivery image and high risk of increased blood lost during the early post-natal period there was used tranexanm differentially. Some persons from the comparative group didn't use this medicine. The results of investigation showed that women from the main group the middle index of blood lost in delivery, early post-natal period, the frequency of border blood lost and minimal blood lost were lower, the pathological blood lost was absent. There was the difference in indexes of hemostasis system and more favorable course of post-natal period.

Key words: post-natal period, bleeding, prophylaxis, differentiated tactics.

В настоящее время кровотечения в раннем послеродовом периоде продолжают оставаться актуальной акушерской проблемой и по частоте встречаемости распределяются в убывающем порядке следующим образом: 1) кровотечения при нарушении сократительной функции матки, 2) обусловленные травмами матки, родовых путей, 3) коагулопатические [1]. При этом имеет место повышенный уровень фибринолитической активности, что связано с резким снижением уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-2 у всех рожениц при отделении плаценты, где он синтезируется [2]. Поэтому при патологической кровопотере в послеродовом периоде считают целесообразным использование антифибринолитиков. Вместе с тем, весьма важным является превентивный и, в то же время, высокодифференцированный подход к их применению индивидуально у каждой роженицы. Решению этой проблемы может способствовать принципиально новая концепция о наличии в общей популяции беременных женщин 4 типов адаптации к родовому стрессу: от удовлетворительной с нор-

мальным исходом родов для матери и плода (1 тип) до срыва адаптации в родах (4 тип) с высоким риском возникновения у них критических состояний [3]. Установлено, что пограничная кровопотеря наиболее часто наблюдается при 3-м и 4-м, а патологическая – только при 3-м и, чаще, при 4-м типах адаптации. При этом наибольший риск массивного кровотечения имеют роженицы с 4-м типом адаптации к родовому стрессу [4]. В настоящее время ряд авторов с успехом используют эту концепцию для прогнозирования, профилактики и рациональной акушерской тактики у пациенток с различной акушерской и перинатальной патологией [5, 6].

Цель – оценить влияние дифференцированного применения препарата транексамовой кислоты на объём кровопотери и некоторые показатели гемостаза у женщин в родах и раннем послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 128 рожениц, у которых роды протекали через естественные родовые пути. Все пациентки были разделены на 1-ю, основную группу, и 2-ю, группу сравнения,

по 64 пациентки в каждой. В основной группе 40 рожениц из 64, принадлежащим ко 2-му (2-й вариант – с неблагоприятным исходом родов только для матери), 3-му и 4-му типам адаптации к родовому стрессу с повышенным риском кровотечения, дифференцированно, за 60 минут (1 час) до предполагаемого рождения плода однократно в течение 30 минут внутривенно капельно вводили 0,75 г транексама в разведении с 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Пациентки 2-й группы транексам не получали. Наряду с этим у 24 рожениц основной группы, относящихся к 1-му и 2-му (1-й вариант – с неблагоприятным исходом родов только для плода) типам адаптации и не имевших достоверного риска кровотечения в послеродовом периоде, транексам также не применяли. Пациентки 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту ($26,3 \pm 0,8$ и $27,1 \pm 1,2$ лет соответственно), соматической патологии, данным акушерско-гинекологического анамнеза и статуса.

Общий объём кровопотери в родах и в начале раннего послеродового периода оценивали с помо-

щью гравиметрического метода и мерной ёмкости. В каждой группе родильниц определяли средний показатель кровопотери, минимальную кровопотерю, физиологически допустимую и пограничную в пределах её верхней и нижней границ.

Изучали общепринятые показатели гемостазиограммы (протромбиновый индекс, фибриноген А и В, этаноловый тест и др.). Наряду с этим с помощью метода иммуноферментного анализа определяли некоторые показатели противосвертывающей системы гемостаза (антитромбин III и XIIa-зависимый фибринолиз). Для установления типа адаптации женщин основной группы к родовому стрессу применяли прогностические таблицы, разработанные на основе байесовской модели прогноза и последовательного анализа Вальда [3] Прогностические коэффициенты рассчитывали по методу Е.В. Гублера, а информативность – по Кульбаку. В качестве первичных показателей использовали 48 параметров ритмокардиограмм по Р.М. Баевскому и 47 дерматоглифических признаков [3].

Таблица 1

Показатели кровопотери у женщин в последовом и раннем послеродовом периодах на фоне использования транексама и без его применения

Разновидности кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах	Основная (1-я) группа, дифференцированно получавшие транексам (n=64)	Группа сравнения (2-я), не получавшие транексам (n=64)	p
1. Минимальная кровопотеря	80 мл	120 мл	-
2. Средний показатель кровопотери в родах	110 ± 23 мл	180 ± 24 мл	$<0,05$
3. Средний расчетный показатель физиологической кровопотери (0,5% к массе тела)	362 ± 42 мл	356 ± 38 мл	$>0,05$
4. Средний расчетный показатель нижней границы пограничной кровопотери ($>0,5\%$, но $<1\%$ к массе)	363 мл и >	357 мл и >	-
5. Средний расчетный показатель верхней границы пограничной кровопотери (1% к массе тела)	726 мл	714 мл	-
6. Частота пограничной кровопотери	1 (1,5%)	4 (6,25%)	-
7. Частота патологической кровопотери	-	1 (1,5%)	-

Примечание: * – $p < 0,05$ – критерий достоверности различия объемов кровопотери при их сравнении между 1-й и 2-й группами, n – число наблюдаемых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных таблицы 1, в основной группе, в отличие от группы сравнения, средний показатель кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, частота пограничной кровопотери и минимальная кровопотеря были достоверно ниже, отсутствовала патологическая кровопотеря. Аспирация содержимого полости матки в связи с гематометрой в послеродовом периоде на 4-е и 5-е сутки была проведена, соответственно, у

2-х женщин группы сравнения. Кровяные выделения из половых путей у женщин основной группы чаще прекращались к концу 2-х суток, тогда как у родильниц группы сравнения они продолжались до конца 3-х суток и более.

Пациентки, получавшие транексам, в отличие от женщин группы сравнения, отмечали явное улучшение уже через 10-12 часов после родов. Это связано с подавлением образования кинина и других активных пептидов, которые воздействуют на лимбическую

систему головного мозга. Наряду с этим транексамовая кислота обладает собственной потенцирующей активностью в отношении опиатов, что способствует быстрому течению восстановительных процессов после перенесенного родового стресса.

Установлено, что у всех пациенток основной группы имели место близкие по величине и не вполне благоприятные по характеру параметры системы гемостаза (табл. 2). Но после применения транексама показатели XIIa-зависимого фибринолиза и антитромбина-III у женщин основной группы достоверно изменялись в положительную сторону и находились в пределах нормальных значений. Эти изменения у них отмечались уже в последовом пе-

риоде, когда, как известно, резко снижается уровень ингибитора активатора плазминогена при отделении плаценты. Это может способствовать активации фибринолиза и повышению за счет него величины кровопотери, особенно, если для этого имеют место другие причины (гипотония матки, травмы матки и родовых путей, коагулопатии). У женщин основной группы применение транексама блокирует данный механизм активации и трансформации профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин), что способствует уменьшению кровопотери и предотвращает возникновение массивного акушерского кровотечения. У пациенток группы сравнения аналогичные изменения отсутствуют (табл. 2).

Таблица 2

Значение некоторых показателей системы свертывания крови (XIIa-зависимый фибринолиз, антитромбин-III) у женщин в начале первого периода родов, в последовом и послеродовом периодах (M±m)

Показатели свертывающей системы крови	Пациентки, у которых использовался препарат транексамовой кислоты (n=40)			Пациентки, у которых не использовался препарат транексамовой кислоты (n=64)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	До введения препарата в начале первого периода родов	Последовый и послеродовой периоды		В начале первого периода родов	Последовый и послеродовой периоды	
Последовый период		3-и сутки послеродового периода	Последовый период		3-и сутки послеродового периода	
АТ-III (%)	140,4±2,5	121,7±1,2*	106,2±1,4*	147,6±2,9	139,31±3,82	137,53±2,88
XIIa (мин.)	15,3±1,1	9,22±0,43*	9,043±0,48*	17,1±1,2	15,91±1,43	15,67±1,11

Примечание: * – $p < 0,05$ – критерий достоверности значений в сравнении с показателями до введения транексама; АТ-III – антитромбин-III, XIIa – XIIa-зависимый фибринолиз, n – число наблюдаемых.

При применении препарата транексамовой кислоты вышеуказанным способом каких-либо аллергических и иных негативных эффектов не наблюдалось. Отмечалось также сокращение койко-дней пребывания в стационаре (4,2±0,2 и 6,4±1,3 по группам соответственно, $p < 0,05$). Важной особенностью данного способа является однократное применение транексама в дозе, позволяющей оптимизировать параметры свертывающей системы крови при максимально дифференцированном подходе к каждой пациентке с учетом типа её адаптации к родовому стрессу и степени риска возникновения патологической кровопотери в раннем послеродовом периоде.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют считать, что при дифференцированном подходе к профилактическому применению транексама в родах снижается объём кровопотери и риск развития коагулопатического кровотечения в раннем послеродовом периоде

при родоразрешении через естественные родовые пути, нормализуются показатели системы гемостаза, быстро восстанавливается общее состояние родильницы, сокращаются сроки её пребывания в стационаре, уменьшается риск тромбофилических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №1812-ВС от 13.03.2008 «Кровотечения в послеродовом периоде». Доступно по: <http://rudocctor.net/medicine2009/bz-dw/med-emgar.htm>.
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемдзян Э.Г. Транексам – антифибринолитический гемостатик. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2008;1:28-34.
3. Мамиев О.Б. Алгоритмы установления типа адаптации матери и плода к родовому стрессу и прогнозирования родов: учебно-методическое пособие. Астрахань: Изд-во АГМА; 2006.
4. Мамиев О.Б. Клинические и прогностические

критерии нормальной и нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода: Дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 2006.

5. Гужвина Е.Н. Клинические и прогностические критерии плацентарной недостаточности в условиях нарушенной адаптации к родовому

стрессу у матери и плода: Дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград; 2013.

6. Мороз М.В. Пути оптимизации акушерской тактики у беременных женщин с гестозом при различных типах адаптации к родовому стрессу: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2011.

УДК: 618.2/3:616.441-008.63+661.471]-084(1-31)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

А. Н. Мацынин

*Кафедра акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Адрес переписки: 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16.
E-mail: matsynin@gmail.com*

В работе проведен анализ эффективности индивидуальной прегравидарной йодной профилактики женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита. Установлено, что применение калия йодида в суточной дозе 200 мкг в течение 6-8 месяцев формирует достаточный запас данного микроэлемента в организме женщины к моменту наступления беременности и обеспечивает нормальное функционирование щитовидной железы в первом триместре гестации.

Ключевые слова: йодный дефицит, индивидуальная йодная профилактика, беременность, тиреоидная функция.

EFFICIENCY OF INDIVIDUAL PREGRAVIDAR IODINE PROPHYLAXIS OF THE WOMEN LIVING IN THE REGION OF NATURAL IODIC DEFICIENCY

A. N. Matsynin

Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

In this work we have analyzed individual pregravidar iodine prophylaxis of the women living in the region of natural iodine deficiency. It is established that individual pregravidar iodine prophylaxis by potassium iodide in a dose of 200 mkg per day for 6-8 months forms a sufficient stock of this microcell in the woman's body by the time of pregnancy and provides normal functioning of a thyroid gland in the first trimester of gestation.

Key words: iodine deficiency, individual pregravidar iodine prophylaxis, pregnancy, thyroid function.

Медико-социальная значимость и актуальность проблемы профилактики йодного дефицита обусловлена тем, что практически на всей территории Украины имеется природный дефицит йода [1]. Следует отметить, что, несмотря на значительное внимание, уделяемое данной проблеме со стороны медицинских работников, эффективной системы профилактики йодного дефицита и йоддефицитных заболеваний на государственном уровне в настоящее время не существует.

Недостаточное поступление йода в организм приводит к нарушению репродуктивной функции женщины (бесплодие, невынашивание беременности, пороки развития плода, фетоплацентарная недостаточность, увеличение частоты патологических родов) и снижению интеллектуального потенциала нации, что в целом негативно влияет на экономический прогноз развития общества [2].

В то же время уникальность проблемы йодного дефицита заключается в том, что адекватная йодная профилактика полностью предупреждает весь спектр патологических состояний, вызванных йодным дефицитом. Однако до настоящего времени массовая йодная профилактика (применение йодированной соли), по данным ряда авторов, проводится не более 30% населения. Суточная потребность в йоде зависит от возраста и физического состояния человека. Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50% и составляет 250 мкг в сутки. Это

обусловлено рядом специфических для беременности факторов. Считается, что в регионе природного йодного дефицита массовая йодная профилактика не обеспечивает необходимое для беременной количество йода. При наступлении беременности у жительниц йоддефицитного региона, не получающих йодную дотацию, незначительные запасы йода быстро истощаются, что приводит к возникновению гестационных и перинатальных осложнений [3].

Таким образом, разрыв между возможностями и реально существующей системой йодной профилактики определяет необходимость поиска оптимальной системы профилактики йодного дефицита у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, особенно с нереализованными репродуктивными планами.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности индивидуальной прегравидарной йодной профилактики женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено изучение структурно-функциональных особенностей гипофизарно-тиреоидной системы беременных, проживающих в регионе природного умеренного йодного дефицита, в первом триместре гестации. Исследования выполнены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. В I группу были включены 59

беременных, получавших индивидуальную йодную профилактику (калия йодид) в дозе 200 мкг/сутки на протяжении 6-8 месяцев до наступления беременности. Во II группу были включены 164 беременные, не получавшие индивидуальную йодную профилактику в прегравидарном периоде. Проведен анализ уровня экскреции йода с мочой, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (fT_3), свободного тироксина (fT_4), отношение уровня свободной фракции трийодтиронина к уровню свободной фракции тироксина (fT_3/fT_4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), объема щитовидной железы. Определение экскреции йода с мочой производилось церий-арсениевым методом в диапазоне 10-300 мкг/л. Определение уровня гормонов щитовидной железы (ЩЖ) проведено радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирм «Immunotech» (Чехия), «Sea Ire Sorin» (Франция).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с применением параметрических (t , критерий Стьюдента) методов. Расчет производился при помощи программы обработки электронных таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены основные показатели структуры и функции щитовидной железы у обследованных беременных.

Как видно в представленной таблице, медиана йодурии у беременных I группы оказалась достоверно ($p<0,05$) выше, чем во II группе, составив 198,04 (172,62; 225,96) мкг/л и 79,48 (45,68; 87,96) мкг/л соответственно. Это подтверждает, что индивидуальная прегравидарная йодная профилактика (калия йодид в дозе 200 мкг/сутки в течение 6-8 месяцев) устраняет йодный дефицит к моменту наступления беременности.

Таблица

Показатели структуры и функции щитовидной железы у обследованных беременных в I триместре гестации

Показатель Me (25%; 75%)	Группы беременных	
	I (n=59)	II (n=164)
Йодурия (мкг/л)	198,04 (172,62; 225,96)*	79,48 (45,68; 87,96)
ТТГ (мМЕ/л)	1,18 (0,71; 1,41)*	2,31 (1,12; 3,1)
fT_3 (пмоль/л)	2,83 (2,42; 3,19)*	3,72 (3,24; 3,98)
fT_4 (пмоль/л)	16,55 (15,55; 18,5)*	12,43 (11,51; 13,08)
fT_3/fT_4	0,16 (0,14; 0,20)*	0,29 (0,21; 0,36)
АТ-ТПО (МЕ/мл)	12,54 (10,44; 13,93)**	13,43 (12,26; 15,26)
Объем ЩЖ (см ³)	7,91 (6,81; 9,24)**	8,41 (6,85; 9,27)

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p>0,05$.

Выявленные уровни ТТГ, fT_3 и fT_4 свидетельствуют о том, что все обследованные беременные на период начала гестационного процесса находились в эутиреоидном статусе, однако медиана уровня ТТГ у беременных I группы, составив 1,18 (0,71; 1,41) мМЕ/л, была достоверно ($p<0,05$) ниже аналогичного показателя II группы – 2,31 (1,12; 3,1) мМЕ/л. В то же время детальный анализ уровня ТТГ позволил установить, что 14,63% (24) беременных II группы имели уровень ТТГ выше рекомендованного (2,5 мМЕ/л) для беременных в I триместре гестации [4].

Медианный уровень fT_3 у беременных I группы также был достоверно ($p<0,05$) ниже аналогичного показателя II группы, составив 2,83 (2,42; 3,19) пмоль/л и 3,72 (3,24; 3,98) пмоль/л соответственно. Медианный уровень fT_4 у беременных I группы, составив 16,55 (15,55; 18,50) пмоль/л, оказался достоверно ($p<0,05$) выше аналогичного показателя II группы – 12,43 (11,51; 13,08) пмоль/л. Это свидетельствует о преимущественной продукции fT_3 в условиях недостатка йода в организме у беременных II группы и согласуется с имеющимися литературными данными [5].

При изучении показателя отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 отмечена его достоверно ($p<0,05$) большая величина у беременных II группы, где он составил 0,29 (0,21; 0,36), у беременных I группы – 0,16 (0,14; 0,20). Это отражает наличие минимальной тиреоидной недостаточности у беременных, не получавших йодную профилактику. При глубоком анализе данного показателя установлено, что 29,88% (49) беременных с йодным дефицитом имели изолированный йодный дефицит без относительной гипотироксемии.

При анализе уровня АТ-ТПО у обследованных беременных не выявлено достоверной ($p>0,05$) разницы данного показателя между группами. Так, медианный уровень АТ-ТПО в представленных группах составил 12,54 (10,44; 13,93) МЕ/мл и 13,43 (12,26; 15,26) МЕ/мл соответственно в I и II группах.

Также не выявлено достоверной разницы ($p>0,05$) объема щитовидной железы в I триместре гестации между беременными I и II группы, где медианный уровень объема ЩЖ составил 7,91 (6,81; 9,24) см³ и 8,41 (6,85; 9,27) см³ соответственно [6, 7].

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что индивидуальная прегравидарная йодная профилактика йодидом калия в дозе 200 мкг в сутки на протяжении 6-8 месяцев формирует достаточный запас данного микроэлемента в организме женщины к моменту наступления беременности и обеспечивает нормальное функционирование щитовидной железы в первом триместре гестации. В то же время отсутствие индивидуальной прегравидарной йодной профилактики приводит к эутиреоидной дисфункции щитовидной железы.

2. Следует продолжить исследования, направленные на выработку эффективной системы профилактики гестационных и перинатальных осложнений у беременных с наличием йодного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Етичні аспекти профілактики йодозалежних захворювань: Круглий стіл РТЗ. Матеріали III Національного конгресу з біоетики з міжнародною участю; 2007 жовтень 8-11; Київ; 2007.

2. Перминова С.Т., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы. *Проблемы репродукции*. 2006;12(1):70-77.

3. World Health Organization UNCSF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.

4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(3):20-26.

5. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита. *Проблемы эндокринологии*. 2003;6:23-28.

6. Коломійцева А.Г., Бобик Ю.Ю. Функціональний стан щитоподібної залози під час вагітності в умовах природного йодного дефіциту. *Здоровье женщины*. 2010;3:119-121.

7. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997 Jun;18(3):404-433.

УДК: 618.11-053.612.621.31

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

А. В. Московкина, В. А. Линде, О. З. Пузикова*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации***Адрес переписки:** 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.**E-mail:** moskange@bk.ru

Цель – оценка роли антимюллерова гормона (АМГ) как маркера формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у девочек-подростков с гиперандрогенией.

У 101 пациентки 15-17 лет с различными проявлениями гиперандрогении и 20 здоровых девочек соответствующего возраста исследовалось содержание АМГ, андрогенов, гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении уровня АМГ в группе пациенток с гиперандрогенией в сочетании с олиго- или аменореей. Выявлена корреляция между концентрацией АМГ и лютеинизирующего гормона, что отражает возможное участие гонадотропинов в патогенезе формирования СПКЯ.

Исследование уровня АМГ в качестве диагностического критерия необходимо проводить в случаях дифференциальной диагностики между транзиторной овариальной дисфункцией, носящей впоследствии обратимый характер, и формирующимся синдромом поликистозных яичников у девочек-подростков.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENT GIRLS

A. V. Moskovkina, V. A. Linde, O. Z. Pusikova*Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation*

Aim – the paper focuses on studying the particularities of hormonal status in adolescent girls with the syndrome of functional hyperandrogenism accompanied by formation of ovarian dysfunction.

In 101 patients having various hyperandrogenic manifestations and in 20 girls of the corresponding age without manifestations of hyperandrogenism, the content in blood plasma level of antimüllerian hormone (AMG), androgens, gonadotropic hormones and sex steroids.

Of the research demonstrate that androgens of adrenal origin are crucial to formation of hyperandrogenic syndrome in pubertal girls.

Changes of androgen, gonadotropin and estradiol secretion are more distinct in patients with menstrual cycle disorder, which indicates that all components of endocrine system are involved in pathologic process of ovarian dysfunction.

Key words: antimüllerian hormone, hyperandrogenia, adolescent girls, ovarian dysfunction.

Манифестация симптомов гиперандрогении может происходить в различные возрастные периоды. Принимая во внимание высокую частоту синдрома гиперандрогении (СГА), присущей пубертатному периоду (по данным разных авторов – от 25 до 30%), а также частоту формирования у данной категории пациенток различных нарушений репродуктивной системы (в 10% – причина эндокринного бесплодия), особый интерес вызывает изучение факторов, которые влияют на фолликулогенез и могут препятствовать наступлению овуляции, приводя к кистозному перерождению яичников. Ряд исследователей считают, что нарушения фолликулогенеза при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) в наибольшей степени обусловлены повышением андрогенов яичникового происхождения. В свою очередь высокие уровни андрогенов подавляют созревание фолликулов на разной стадии и приводят к формированию типичных увеличенных

яичников с множеством мелких фолликулов. В этой связи привлекает внимание антимюллеров гормон, относящийся к семейству трансформирующих факторов роста. Данный фактор определяется в яичниках девочки уже с 32-й недели беременности, участвует в фолликулогенезе и продуцируется клетками преантральных и антральных фолликулов на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины [1, 2].

Цель исследования – оценка роли антимюллерового гормона (АМГ) как маркера формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с гиперандрогенией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 121 девочки-подростка в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст – 15,7±0,12 лет). 1-ю группу составили 52 пациентки с регулярным менструальным циклом, различными клиническими проявлениями СГА

(акне, гирсутизм) и нормальным индексом массы тела. Во 2-ю группу были включены 49 девочек-подростков с аналогичными клиническими проявлениями гиперандрогении, нормальным индексом массы тела и нарушениями менструального цикла, преимущественно по типу олигоменореи. В 3-ю (контрольную) группу вошли 20 обследуемых 15-17 лет (средний возраст – $16,1 \pm 0,14$ лет) с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование содержания в сыворотке крови уровня АМГ методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрация АМГ выражалась в нг/мл. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось также методом ИФА на 4-5 день спонтанного или индуцированного менструального цикла по уровню базальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E_2), свободного тестостерона ($T_{св}$), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), 17-оксипрогестерона (17-ОП), андростендиона (А). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления СГА выявлялись у всех пациенток основной группы, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени выраженности, акне – у 57,8% обследуемых. Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек основной группы показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде редких или скудных менструаций (78,1%). Основной проблемой диагностики тяжести СГА являлось то, что в пубертате умеренная андрогензависимая дерматопия, себорея, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина поликистозных яичников являются у некоторых девочек-подростков вариантами физиологической нормы [3].

По данным многочисленных клинических наблюдений, до 25% женщин с регулярным менструальным циклом и нормальной овуляцией имеют эхографические признаки поликистозных изменений яичников [4]. Доля таких пациентов в подростковом возрасте еще больше, поэтому непосредственное использование УЗ критериев СПКЯ у девочек в первые годы менархе может

привести к гипердиагностике заболевания [5]. При оценке эхографические признаки поликистозных яичников с увеличением их объема присутствовали у 41,8% обследованных с нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями СГА. Напротив, у девочек-подростков 1 клинической группы, без нарушений менструального цикла, увеличение количества антральных фолликулов отмечалось всего в 15,3% случаев ($p = 0,03$).

Общность происхождения клеток, формирующих корковое вещество надпочечников, и клеток, составляющих вещество яичников, обуславливает сходство синтезируемых в них гормонов и идентичность ряда ферментов, принимающих участие в стероидогенезе. В результате обследования было выявлено достоверное повышение у всех пациенток с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой концентрации 17-ОП ($p = 0,03$), ДГЭА-С ($p = 0,04$), $T_{св}$ ($p = 0,05$), подтверждавшее усиление продукции андрогенов в основной группе больных. Анализ базальной секреции андрогенов по клиническим группам показал достоверное повышение уровня 17-ОП ($p = 0,017$), ДГЭА-С ($p = 0,034$), $T_{св}$ ($p = 0,054$) в сыворотке крови во 2 группе больных по сравнению с 1 группой, что указывало на более глубокие нарушения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом. Прямым доказательством того, что СГА в большинстве случаев носит комбинированный характер, явилось то, что у девочек-подростков с овариальной дисфункцией в 67% случаев отмечалось повышение двух и более андрогенов в плазме крови, напротив, у пациенток без нарушений менструального цикла, сочетанное повышение нескольких андрогенов имело место всего у 30% обследуемых.

При исследовании установлено, что содержание АМГ находилось в пределах нормативных показателей только у 21% пациенток с СГА, тогда как в группе контроля – у 85% девочек-подростков ($p = 0,001$). Анализ полученных результатов показал, что в общей группе пациенток с СГА уровень АМГ был достоверно повышен по сравнению с данными контрольной группы ($7,1 \pm 1,1$ нг/мл и $3,2 \pm 0,8$ нг/мл соответственно, $p = 0,002$). Во 2 группе пациенток с нарушениями менструального цикла (табл. 1) уровень АМГ был достоверно выше, чем в группе обследуемых с клиническими проявлениями СГА и нормальным менструальным циклом ($9,6 \pm 2,5$ нг/мл и $5,1 \pm 2,7$ нг/мл, $p = 0,03$).

Кроме того, у девочек-подростков 2 клинической группы (табл. 2) выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем АМГ и $T_{св}$ ($R = 0,40$, $p = 0,01$), АМГ и ДГЭА ($R = 0,72$, $p = 0,03$), АМГ и ДГЭА-С ($R = 0,26$, $p = 0,05$), АМГ и А ($R = 0,81$, $p = 0,05$).

Таблица 1

Показатели АМГ у подростков клинических групп (медианы, квантили)

Группы пациенток (n=121)	АМГ (нг/мл)
1-я группа (n=52)	5,1 (4,50; 7,70)
2-я группа (n=49)	9,6 (6,20; 12,30)
Контрольная группа (n=20)	3,2 (2,10; 4,40)
p_1	0,2
p_2	0,02
p_3	0,05

Примечание: p – статистические различия между группами: p_1 – 1-й и контрольной группой; p_2 – 2-й и контрольной группой; p_3 – 1-й и 2-й группой.

Таблица 2

Показатели коррелятивной связи АМГ у девочек-подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Показатели Группы обследуемых (n=101)	17-ОП (нг/мл)		ДГЭА (мкг/мл)		ДГЭА-С (нг/мл)		Т _{св} (пг/мл)		А (нг/мл)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
1-я группа (n=52)	0,20	0,47	0,85	0,05	0,09	0,75	0,13	0,64	0,16	0,66
2-я группа (n=49)	0,15	0,07	0,72	0,03	0,26	0,05	0,40	0,001	0,81	0,05

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о тесной патогенетической связи между повышением уровня АМГ и синдромом поликистозных яичников у женщин вследствие нарушения стероидогенеза в яичниках [6]. Синдром гиперандрогении – состояние, в некотором смысле, противоположное преждевременному истощению яичников, так как повышение уровня андрогенов в ткани яичника приводит к чрезмерной инициации развития фолликулов, в результате чего повышается уровень АМГ [7, 8]. Поэтому обнаруженное достоверное возрастание этого показателя в группе пациенток с СГА может свидетельствовать о начальной стадии формирования поликистозных изменений яичников в подростковом возрасте. Наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией АМГ и уровнем ЛГ ($R=0,80$, $p=0,02$), а также отрицательной корреляции между АМГ и Э_2 ($R=-0,32$, $p=0,04$) четко отражает роль дисгонадотропизма в патогенезе формирования

синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков с гиперандрогенией.

Данный факт связан с повышенным выделением клетками теки и гранулызы растущих фолликулов андрогенов, что вызывает остановку роста фолликулов на стадии, предшествующей доминантному [9, 10]. Также проведенный корреляционный анализ позволил установить статистически значимую связь АМГ с особенностями эхографической картины яичников у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла: прямую зависимость с объемом яичников и числом антральных фолликулов и обратную зависимость с количеством менструальных циклов в год.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, повышение уровня андрогенов в ткани яичника приводит к чрезмерной инициации развития фолликулов, в результате чего повышается уровень АМГ, и обнаруженное нами достоверное возрастание этого показателя в груп-

пе пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, в сочетании с характерной ультразвуковой картиной, может свидетельствовать о начальной стадии формирования поликистозных изменений в яичниках. Наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией АМГ и уровнем ЛГ отражает роль дисгонадотропизма в патогенезе формирования синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков с гиперандрогенией.

2. Также исследование уровня АМГ в качестве диагностического критерия необходимо осуществлять в случаях дифференциальной диагностики между транзиторной овариальной дисфункцией, носящей впоследствии обратимый характер, и формирующимся синдромом поликистозных яичников у девочек-подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007;2:22-29.
2. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by Anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5789-5796.
3. Богданова П.С., Карева М.А. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2010;6:48-54.
4. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008;3:34-42.
5. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: МИА; 2007.
6. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3103-3107.
7. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Stark J, Webber LJ, Flanagan AM, Themmen AP, Visser JA, Groome NP, Franks S. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5536-5543.
8. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Nov;19(9):340-347.
9. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2745-2749.
10. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4456-4461.

УДК: 618.15-008.87:618.14-006.36

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА ПРИ МИОМЕ МАТКИ**Е. С. Никитина¹, А. Н. Рымашевский¹, Ю. Л. Набока², М. А. Рымашевский¹, М. Л. Бабаева¹**

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1, ²кафедра микробиологии и вирусологии №1, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: sebfontaine@mail.ru

Для изучения состояния микрофлоры влагалища у женщин с миомой матки было обследовано 83 женщины в возрасте от 26 до 50 лет. Всем пациенткам проведено микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры влагалища. При анализе полученных результатов выявлены дисбиотические изменения, характеризующиеся снижением количества лактобацилл, бифидобактерий и повышением частоты обнаружения и количества неклостридиальных анаэробных бактерий.

Ключевые слова: миома матки, микробиоценоз влагалища.**MICROBIOCENOSIS OF THE VAGINA IN UTERINE FIBROIDS****E. S. Nikitina¹, A. N. Rymashevski¹, Yu. L. Naboka², M. A. Rymashevski¹, M. L. Babayeva¹**

¹Department of Obstetrics and Gynecology №1, ²Department of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

To study the microflora of the vagina in women with uterine myoma were examined 83 women aged 26 to 50 years. All patients underwent microscopic and bacteriological examination of the vaginal flora. In the analysis of the results identified dysbiotic changes, with decreasing amounts of lactobacilli, bifidobacteria and an increase in the frequency of detection and the number of non-clostridial anaerobic bacteria.

Key words: myoma of the uterus, the vagina microbiocenocys.

Среди заболеваний репродуктивной системы женщин высокий удельный вес (20-50%) имеет миома матки [1]. Чаще всего миома матки выявляется в возрасте старше 35 лет, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 35-55 лет (до 90% от общего числа заболеваний) [2-4]. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» миомы матки с увеличением заболеваемости в возрасте 20-25 лет [2; 5; 6].

Важной составляющей репродуктивного здоровья женщины является определенный качественный и количественный состав микробиоты влагалища [7], однако на сегодняшний день отсутствуют регламентированные стандарты состава резидентной и факультативной микрофлоры влагалища [8].

Особенностью нормальной микробиоты женских половых путей является многообразие ее видового состава, представленной строгими и факультативными анаэробными микроорганизмами и, в значительно меньшей степени, аэробными и микроаэрофильными бактериями [8-11].

Микробиота влагалища индивидуальна и подвержена изменениям в зависимости от этнической принадлежности и географического расположения, возраста, физиологического состояния, фазы менструального цикла [12, 13]. Патерн микрофлоры зависит от наличия хирургических вмешательств и инвазивных опухолевых процессов, широкого применения антибиотиков, длительного использования контрацепции, особенностей гигиены, половой активности женщины и анатомических особенностей

половых органов – несостоятельности тазового дна и т.д. [12, 14].

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность генитального тракта, которая подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что, в свою очередь, предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиоценоза, а также распространение их за пределы своих экологических ниш [15].

Цель исследования – изучение состояния микробиоценоза влагалища у женщин с миомой матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета проведено обследование 83 женщин с диагностированной миомой матки в возрасте от 26 до 50 лет (средний возраст больных составил 38,6±0,8 лет).

Критерии включения в исследование:

- наличие миомы матки по данным ультразвукового и бимануального исследования;
- локализация миоматозных узлов: интерстициальная и интерстициально-субсерозная;
- размер миоматозного узла: 5 см и более;
- наличие менструаций;
- отсутствие данных о перенесенных заболеваниях, передаваемых половым путем;

- отсутствие антибактериальной терапии в течение 1 месяца до исследования;
- отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев до исследования;
- письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Анализ анамнестических данных (возраст наступления менархе, характеристики менструального цикла, количество беременностей и их исходы, семейный анамнез по заболеваемости миомой матки), сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, клинических проявлений заболевания, а также анализ количества и размеров миоматозных узлов показали, что по большинству критериев исследуемые пациентки были сопоставимы.

Всем пациенткам выполнено микроскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры влагалища. Бактериологическое исследование содержимого влагалища проводили с соблюдением правил забора материала в соответствии с Методическими указаниями 4.2.2039-05(2006). Для количественного и качественного изучения микрофлоры влагалища содержимое влагалища забирали стерильным тампоном Soran innovation (Италия). Бактериологическое исследование проводили согласно методике В.В. Меньшикова (2009) с использованием расширенного набора питательных сред для аэробных и анаэробных бактерий. Для выделения неклостридиальных анаэробных бактерий использовали жидкие (бульон Шадлера), полужидкие (среда Блаурокка) и плотные питательные среды (Bacteroides Bile Esculinum Agar, Shaedler Agar и кровяной агар, приготовленный на основе Muller

Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов). Для культивирования факультативно-анаэробных бактерий использовали следующие среды: Эндо, Hi Crom Candida Differential Agar, Hi Crom Klebsiella Selective Agar Base, Hi Crom Enterococci Agar, Hi Crom Aureus Agar Base, кровяной агар, приготовленный на основе Muller Hinton Agar с добавлением бараньих эритроцитов. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия). Расчет данных производили при помощи специализированного комплекса «Статистика+».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам выполняли бактериоскопическое исследование мазков отделяемого из заднего свода влагалища в окраске по Граму. При данном исследовании влагалищного мазка трихомонады, хламидии и гонококки во всех случаях отсутствовали. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* визуализированы у 9 (10,8%) пациенток. Лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения) выявлена у 24,1% (20) пациенток с миомой матки.

При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у всех пациенток обнаружены дисбиотические сдвиги, которые характеризовались достоверным снижением ($p < 0,05$) как частоты обнаружения (19,3%), так и количества ($\lg 3,0 \pm 0,4$ КОЕ/мл) основного симбионта данного биотопа – лактобацилл по сравнению с формальными нормативными показателями – 71-100%, 10^{7-9} КОЕ/мл (Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. и соавт. (2001)) (табл.) [16].

Таблица

Микробный спектр влагалища при миоме матки

Виды микроорганизмов	Все пациентки		Нормативные показатели [16]	
	1	2	1	2
Лактобациллы	19,3*	3,0±0,4*	71-100	7-9
Бифидобактерии	14,5	2,0±0,3*	12	3-7
Коагулазоотрицательные стафилококки	77,1*	2,8±0,2	62	3-4
Стрептококки	54,2*	3,4±0,3	30-40	4-5
Коринебактерии	41,0	3,4±0,2	30-40	4-5
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	8,4*	5,25±1,1	15-20	4
Кишечная палочка	12,0	3,8±1,1	5-30	3-4
Эубактерии	79,5	6,0±0,4	-	-
Пептострептококки	72,3	4,7±0,4	80-88	3-4
Пептококки	25,3	5,0±0,4	-	-
Пропионибактерии	32,5	4,7±0,5	25	до 4
Бактероиды	16,9	4,0±0,8	9-13	3-4

Примечание: 1 – частота выделения (%); 2 – количество (\lg КОЕ/мл); * – $p < 0,05$ – достоверное отличие по сравнению с нормой.

В группе факультативно-анаэробных бактерий наблюдали достоверное увеличение частоты обнаружения ($p < 0,05$) обширной группы коагулазоотрицательных стафилококков и стрептококков. Частота обнаружения и количественные характеристики коринебактерий и эшерихий достоверно не отличались от формально допустимых показателей. Частота обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* у данного контингента больных была достоверно ($p < 0,05$) снижена, но с некоторым увеличением их количества ($\lg 5,25 \pm 1,1$ КОЕ/мл) по сравнению с формально-нормативными. Паттерн неклостридиальных анаэробных бактерий, выделенных из влагалища, при миоме матки был представлен лактобациллами, бифидо-, пропиони-, эубактериями, пептококками, пептострептококками и бактероидами. Количественные показатели для бифидобактерий были достоверно ($p < 0,05$) снижены ($\lg 2,0 \pm 0,3$ КОЕ/мл). Обращают на себя внимание высокие показатели как частоты обнаружения (79,5%), так и количественные характеристики ($\lg 6,0 \pm 0,4$ КОЕ/мл) для эубактерий. Частота обнаружения и количественные характеристики остальных представителей неклостридиальных анаэробных бактерий колебались в пределах формально-нормативных (табл.).

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, у большинства пациенток (75,9%) с миомой матки лейкоцитарной реакции не выявлено, что свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса.

2. У женщин с данной патологией наблюдали дисбиотические сдвиги, характеризующиеся снижением частоты обнаружения и количества лактобацилл, а также повышением частоты обнаружения и количества некоторых представителей неклостридиально анаэробных бактерий (эубактерий, пропионибактерий, пептококков).

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош; 2008.

2. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелиашвили М.В. Современные аспекты роста миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;4:42-48.

3. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, лечение. М.: Видар-М; 2010.

4. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике

и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012;4(6):22-28.

5. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Спорные вопросы миомы матки и лечения больных с этим заболеванием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;2:37-43.

6. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2011.

7. Тумбинская Л.В., Ворошилина Е.С., Донников А.Е., Плотко Е.Э., Байрамова Г.Р. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Акушерство и гинекология*. 2011;1:66-70.

8. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. *StatusPraesens*. 2012;2[8]07:27-34.

9. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:102-106.

10. Липова Е.В. Роль условно-патогенной биоты в патологии урогенитального тракта женщин. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2008;1:13-16.

11. Мусаева З.М. Микробиоценоз влагалища и его коррекция. *Проблемы женского здоровья*. 2008;3(3):43-53.

12. Бебнева Т.Н., Прилепская В.П., Летунова А.Б. Лактобактерии и эстриол в коррекции биоценоза влагалища. *Фарматека*. 2010;9:24-28.

13. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012 May 2;4(132):132-152.

14. Witkin SS, Ledger WJ. Complexities of the uniquely human vagina. *Sci Transl Med*. 2012 May 2;4(132):132-143.

15. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Сравнительная оценка различных схем лечения больных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вульвовагинитом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;5:72-78.

16. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Минаев В.И., Зайцева С.В., Липова Е.В., Баткаев Э.А. Бактериальный вагиноз: пособие для врачей. М.; 2001.

УДК: 612.821·7+616-008.9+618-2

ОСОБЕННОСТИ СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. Б. Гудзь, В. А. Линде, В. В. Барина, Е. М. Александрова
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
E-mail: t_botasheva@mail.ru

Проведены полисомнографические исследования у 135 беременных с нормальным метаболизмом и 132 – с метаболическим синдромом. Сомнологический статус при метаболическом синдроме характеризовался множественной сегментацией фаз сна, большим количеством пробуждений и увеличением числа движений во сне, большей представленностью медленноволновой фазы во всех циклах сна, статистически значимо большим количеством эпизодов апноэ и гипопноэ сна, что сопровождалось повышением вероятности формирования дистресса плода. К числу основных видов нарушений сна у женщин с метаболическим синдромом можно отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии), патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии), а также вегетативные нарушения во время сна, которые способствуют формированию неблагоприятных показателей биофизического профиля плода и акушерских осложнений.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, сомнологический статус, нарушения сна, дистресс плода.

THE FEATURES OF IMMUNOLOGICAL STATUS OF WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME AND ITS INFLUENCE ON THE PREGNANCY

N. V. Palieva, T. L. Botasheva, E. B. Gudzy, V. A. Linde, V. V. Barinova, E. M. Alexandrova
Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

We conducted polysomnographic study in 135 pregnant women with normal metabolism and in 132 women with metabolic syndrome. Somnological status in case of metabolic syndrome is characterized by multiple segmentation of sleep phases, large number of awakenings, and a large increase in the number of movements during sleep. Slow-wave phase is greater represented in all cycles of sleep. There are statistically significantly greater number of episodes of apnea and hypopnea of sleep, which is accompanied by the risk of fetal distress formation. The main types of sleep disorders in women with metabolic syndrome include disorders of initiating and maintaining sleep (insomnia), pathological phenomena occurring during sleep (parasomnias), as well as vegetative disturbances during sleep, which promote the formation of unfavorable fetal biophysical profile and obstetric complications.

Keywords: pregnancy, metabolic syndrome, somnological status, sleep disorders, fetal distress.

Расстройства сна являются фактором, влияющим на качество жизни человека, и представляют важную социальную и медицинскую проблему [1]. При нарушении сна снижается его основная функция как восстановительного процесса, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Нарушения сна, распространенные среди беременных женщин, рассматриваются в настоящее время в ряду важнейших факторов, определяющих исход беременности. При этом все более очевидной становится необходимость тщательного исследования особенностей сна, связанных с беременностью [2]. Важность проведения исследований сомнологического статуса определяется прежде всего тем, что в последние годы возросло количество сведений о существенном влиянии условий перинатального периода на жизнеспособность плода и дальнейшее развитие ребенка. Хотя одним из важнейших условий нормального

развития организма в перинатальном периоде и признается здоровый сон матери, расстройствам сна, распространенным среди беременных женщин, не уделяется должного внимания [3, 4]. Только в последние годы нарушения сна стали рассматривать в ряду важнейших факторов риска возникновения определенных болезненных состояний во время беременности [5]. Согласно данным литературы, наиболее выраженные нарушения сна выявляются у детей и взрослых с метаболическим синдромом и ожирением [6]. Представляет значительный интерес изучение структуры сна при беременности, т.к. на фоне возникающих при этом эпизодов обструктивных апноэ высока вероятность изменения газового состава крови матери, нарушение трансплацентарного обмена и возникновение дистресса плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены полисомнографические исследования у 135 беременных с нормальным метаболизмом и

132 женщин с метаболическим синдромом. Диагноз «метаболический синдром» (МС) устанавливали согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [7] на основании данных объективного осмотра, результатов биохимических и лабораторных исследований.

Для объективизации нарушений сна у беременных в зависимости от характера обмена было проведено полисомнографическое исследование (с 22 часов до естественного пробуждения) на полисомнографе-электроэнцефалографе «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» (№ по реестру центра сертификации медицинских изделий 17829-03) с параллельной регистрацией электрокардиограммы, частоты дыхания, ороназального потока, пульсоксиметрии, актиграфии, электромиограммы подъязычной мышцы, а также электроокулограммы. Структура сна определялась по международным стандартам. При этом оценивалась общая длительность сна, количество пробуждений, время бодрствования внутри сна на всем его протяжении. Эффективность сна оценивалась по формуле, предложенной А.М. Вейн и К. Хехт (1989) [8]. Кроме того, определялись сегментарные характеристики сна [9]. Анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ) осуществлялся в отставленном режиме на эпохах в 20 секунд с

определением амплитудно-частотных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и выделением событий сна кластерным методом. Колебания ЭЭГ анализировались в состоянии релаксированного бодрствования с закрытыми глазами до, во время сна и после пробуждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ деятельности кардиореспираторной системы в ночное время показал, что в медленно-волновой фазе ночного сна у всех обследованных отмечалось снижение частоты и уменьшение амплитуды дыхательных движений, а также падение частоты сердечных сокращений (табл. 1). Характерной для глубокого сна являлась брадикардия с достижением минимальной для всего ночного периода частоты сердечных сокращений, более выраженная при отсутствии МС. В парадоксальной фазе ночного сна увеличивались частота и амплитуда дыхательных движений, а также частота сердечных сокращений. Наиболее выражено это проявлялось в периоды сновидческой активности, идентифицируемой по возникновению быстрых движений глаз и формированию тета- и альфа-веретен. Во время эпизодов такого сна фиксировалась наибольшая за весь период сна частота сердечных сокращений.

Таблица 1

Показатели деятельности кардиореспираторной системы беременных во время сна в зависимости от характера метаболизма

Показатели	Нормальный метаболизм n=135	Метаболический синдром n=132	p
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд./мин.	83,3±4,4	89,0±4,0	0,0670
Средняя ЧСС во сне, уд./мин.	72,2±3,4	78,1±3,2	0,0746
Минимальная ЧСС, уд./мин.	49,9±2,5	59,7±4,9	0,0632
Максимальная ЧСС, уд./мин.	128,8±7,7	133,0±2,4	0,0771
Средняя ЧСС в поперх. сне (1st+2st), уд./мин.	68,2±2,1	73,0±1,7	0,2372
Средняя ЧСС в дельта-сне (3st+4st), уд./мин.	62,7±2,6	68,8±4,3	0,2411
Средняя ЧСС в поперх. фазе сна, уд./мин.	72,3±1,4	78,6±4,1	0,4358
Индекс апноэ	0,7±0,01	2,6±0,9	0,0446
Индекс апноэ/гипопноэ	4,1±0,3	12,5±5,0	0,0377
Минимальное насыщение крови кислородом, %	92,5±0,7	84,9±0,9	0,0251
Длительность десатураций, сек.	41,7±4,6	151,2±138,2	0,0066
Количество эпизодов храпа	236,5±21,5	833,8±75,3	0,0082

Примечание: $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами; ЧСС – частота сердечных сокращений.

При этом средняя частота сердечных сокращений за весь период сна оказалась достоверно выше у женщин с МС. При сравнении этих данных с результатами, зарегистрированными в спокойном бодрствовании, обнаружена также тенденция к

более высоким значениям у женщин с МС. Другая сомнологическая особенность была связана с особенностями вегетативной реактивности в течение ночного сна. Она характеризовалась, прежде всего, наличием повторяющихся периодов повышенной

вариабельности кардиоритма, что чаще всего наблюдалось в 1 и 2 стадиях медленноволновой фазы сна, а также в начале фазы парадоксального сна. Помимо этого, были зарегистрированы периоды с относительно стабильной частотой сердечного ритма. Указанные эпизоды, отличающиеся низкой вариабельностью ритма сердечных сокращений, наблюдались в большинстве случаев во 2 и 4 стадиях медленного сна при нарушенном метаболизме. Приведенные особенности кардиоритма отражали характер симпатической активации у беременных с метаболическими нарушениями в динамике ночного сна.

Дыхание у женщин с МС существенно отличалось от дыхания женщин с нормальным метаболизмом. В частности, установлено, что сон у женщин с МС по сравнению с контрольной группой отличался значительным количеством эпизодов храпа. Согласно данным сомнологического анализа, наличие храпа являлось признаком нарушений дыхания во сне у женщин анализируемых групп. В частности, у женщин с МС отмечалось достоверно большее количество эпизодов апноэ и гипопноэ сна. На это указывали высокие значения индексов апноэ и апноэ/гипопноэ, а также большее количество десатураций в течение сна при МС по сравнению с контрольной группой. При этом самые низкие значения сатурации артериальной крови также отмечались у женщин с МС. Приведенные данные в сочетании со значительной продолжительностью десатураций на фоне снижения среднего уровня сатурации во сне свидетельствовали о развитии ночной гипоксемии у женщин с МС.

Причина этого, вероятно, кроется в нарушениях дыхания (по типу синдрома обструктивного апноэ сна), которые были выявлены у 17% пациенток с нормальным метаболизмом и у 53,2% женщин с его нарушениями. Как уже отмечалось, множественные обструктивные апноэ во сне приводят к нарушению структуры ночного сна. При этом развивается хроническая депривация глубоких стадий сна, в связи с чем в дальнейшем нарушается секреция гормонов, которые непосредственно ассоциированы с фазами сна. При таких особенностях ночного сна у беременных можно было бы ожидать ухудшения и других полисомнографических показателей и, прежде всего, общей продолжительности ночного сна. Однако, согласно результатам полисомнографического анализа, достоверных различий по средней продолжительности ночного сна между группами в зависимости от характера метаболизма не наблюдалось, поскольку средняя продолжительность ночного сна у всех обследованных женщин находилась в диапазоне 7,2-7,9 часа. Несмотря на то, что в деятельности кардиореспираторной системы женщин с нормальным метаболизмом в зависимости от срока бере-

менности статистически достоверных различий обнаружено не было, отмечалась тенденция к ухудшению показателей дыхания (увеличение индексов апноэ, апноэ/гипопноэ и количества эпизодов храпа) по мере прогрессирования беременности. У пациенток с метаболическим синдромом, по мере приближения срока родов, отмечалось достоверное увеличение индексов апноэ и апноэ/гипопноэ на фоне снижения сатурации крови. Таким образом, данные указывают на развитие ночной гипоксемии преимущественно у женщин с МС.

Анализ биоэлектрической активности мозга у женщин групп обследования показал наличие закономерных изменений, характерных для различных стадий сна. Так, в первой фазе отмечалось уменьшение альфа-ритма и увеличение мощности тета-ритма. Во второй стадии увеличивалась мощность тета-ритма при наличии «сонных веретен» и формировании к-комплексов, а в стадии медленного сна отмечалось преобладание мощности дельта-ритма. При этом характер пространственного распределения и соотношения мощности частот различных ритмов в ЭЭГ у женщин обеих групп соответствовал возрастной норме.

Детальный анализ структуры ночного сна у беременных обследуемых групп выявил характерные различия в представленности дельта-сна и поверхностных стадий сна (табл. 2). В частности, отличительной особенностью развития сна у женщин с МС явился более длинный латентный период развития дельта-сна и быстрого сна. Несмотря на то, что длительность латентного периода стадии медленного сна в исследуемых группах достоверно не отличалась, латентный период развития парадоксальной фазы сна оказался более выражен у женщин с МС. Одновременно на фоне общего снижения эффективности сна у женщин этой группы отмечалось увеличение продолжительности I и II стадии на фоне уменьшения продолжительности III и IV стадий медленного сна (по сравнению с контролем), при этом фаза быстрого сна также уменьшалась. По мере приближения срока родов в обеих группах ухудшалась эффективность сна, увеличивалось количество пробуждений и движений во время сна, а также время бодрствования. Одновременно при увеличении срока гестации отмечалось увеличение продолжительности I стадии сна на фоне укорочения 4 стадии медленного сна и снижения времени быстрого сна. Причем улучшение указанных показателей во втором триместре беременности имело место как при нормальном, так и нарушенном метаболизме.

При анализе удельного веса различных фаз в общей структуре сна в обеих группах обнаружено уменьшение представленности фазы быстрого сна на фоне увеличения общей продолжительности эпизодов бодрствования в течение ночи.

Таблица 2

Показатели ночного сна у беременных женщин в зависимости от характера метаболизма

Показатели	Триместр	Нормальный метаболизм n=135	Метаболический синдром n=132	p
Эффективность сна %	I	85,2±2,1	76,2±4,1	0,0352
	II	89,5±3,1	82,0±4,7	0,0111
	III	79,3±2,5	74,6±3,2	0,0022
Латентное время сна (мин.)	I	17,1±11,3	22,5±15,1	0,0561
	II	16,2±12,0	22,8±16,6	0,1755
	III	17,8±12,6	29,0±16,7	0,0721
Латентное время REM- сна (мин.)	I	111,3±38,2	120,6±61,4	0,0518
	II	126,0±40,0	133,2±52,0	0,0676
	III	123,5±41,8	132,0±37,2	0,0541
Количество пробуждений	I	14,4±3,3	19,2±5,1	0,0530
	II	12,2±3,1	17,3±4,0	0,0710
	III	17,3±2,1	24,2±4,9	0,0021
Продолжительность бодрствования (мин.)	I	42,4±11,0	54,4±20,2	0,0735
	II	46,7±14,2	57,6±21,4	0,0911
	III	51,2±11,3	62,7±23,1	0,0655
Количество движений	I	5,3±2,1	14,7±3,3	0,0029
	II	7,5±2,1	12,1±4,5	0,0852
	III	12,7±2,2	19,1±4,1	0,0012
Продолжительность медленного сна (мин.)	I	326,3±26,3	321,8±32,5	0,3774
	II	349,1±22,6	336,3±30,4	0,2302
	III	313,0±23,7	302,4±26,1	0,1771
Продолжительность 1 стадии (мин.)	I	31,8±12,5	44,2±20,6	0,0559
	II	28,2±10,8	36,6±16,3	0,0819
	III	35,1±14,0	41,0±22,7	0,0932
Продолжительность 2 стадии (мин.)	I	158,3±32,5	150,8±44,6	0,4263
	II	163,1±33,4	161,6±46,5	0,0732
	III	160,6±22,0	156,2±30,2	0,2099
Продолжительность 3 стадии (мин.)	I	85,4±30,0	77,6±42,1	0,3198
	II	78,6±29,3	73,8±30,3	0,1522
	III	66,8±30,1	62,1±33,6	0,1046
Продолжительность 4 стадии (мин.)	I	61,1±23,4	49,7±33,2	0,3381
	II	78,4±21,5	65,1±30,6	0,3723
	III	52,5±19,3	42,2±29,5	0,1649
Продолжительность REM- сна (мин.)	I	64,1±14,2	57,3±24,4	0,0768
	II	75,0±18,1	67,4±22,3	0,0834
	III	62,3±16,2	55,1±20,2	0,1235

Примечание: $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами.

Вместе с тем, в общей продолжительности медленноволновой фазы сна достоверных отличий в анализируемых группах обнаружено не было. По количеству циклов достоверных отличий в группах обследования выявлено не было ($p > 0,05$). При этом у большинства женщин регистрировалось по 5 циклов сна, что соответствовало среднестатистическим показателям в популяции. Вместе с тем, у беременных с нормальным метаболизмом наиболее продолжительным

(затянутым) являлся третий цикл, тогда как при МС – второй цикл сна.

Анализ соотношения фаз во всех циклах сна показал, что при нормальном метаболизме в первых трех циклах сна (в первой половине ночи) превалировала медленноволновая фаза ночного сна, а четвертом и пятом циклах сна (во второй половине ночи) – парадоксальная фаза сна. У женщин, имевших нарушения метаболизма во всех циклах сна в большей мере была представлена медленноволновая фаза сна с преоб-

ладанием I и II ее стадий. При этом в четвертом и пятом циклах сна у этих женщин представленность медленноволновой фазы сна (преимущественно за счет поверхностного сна) оказалась больше, а парадоксальной фазы меньше, чем в норме. Анализ соотношения поверхностного (I+II стадии) и глубокого (III+IV стадии) сна в медленноволновой фазе показал, что у женщин с нормальным метаболизмом в первых трех циклах сна преобладали его глубокие стадии, а в четвертом и пятом циклах сна – поверхностные стадии. В результате анализа сегментации ночного сна обследуемых было установлено увеличение сегментации медленноволновой и быстроволновой фаз сна у женщин с метаболическими нарушениями.

Поскольку проведение настоящих исследований в конечном итоге направлено на снижение частоты

неблагополучных состояний в период гестации и рождение здорового потомства, одним из фрагментов последующих исследований явилось сравнительное изучение особенностей течения беременности и исходов родов у беременных с учетом наличия или отсутствия метаболического синдрома и их сомнологического статуса. Повышение вероятности обнаружения неблагоприятных признаков биофизического профиля плода у женщин с нарушением сомнологического статуса при МС можно объяснить нарушением структуры сна, сопровождающимся увеличением эпизодов апноэ/гипопноэ и снижением показателей сатурации, что способствует усилению процессов гипоксии в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и приводит к ухудшению состояния плода (табл. 3).

Таблица 3

Оценка параметров биофизического профиля плода в зависимости от характера сна и метаболизма у беременных

Признак	Нормальный метаболизм у беременных		Метаболический синдром у беременных	
	Баллы			
	0	2	0	0
Умеренные нарушения сна				
НСТ	8,3%	91,7%	14,3%	85,7%
ООВ	6,8%	93,2%	11,1%	88,9%
ДДП	11,9%	88,1%*	16,4%	83,6%
ДАП	16,1%	83,9%	22,3%	77,7%
ТП	4,2%	95,8%	12,4%	87,6%
Выраженные нарушения сна				
НСТ	38,6%	61,4%	73,3%	26,7%
ООВ	61,8%	38,2%	67,6%	32,4%
ДДП	29,4%	70,6%	33,1%	66,9%
ДАП	25,8%	74,2%	38,2%	61,8%
ТП	11,4%	88,6%	13,7%	86,3%

Примечание: НСТ – нестрессовый тест; ООВ – объем околоплодных вод; ДДП – дыхательные движения плода; ДАП – двигательная активность плода; ТП – тонус плода.

Было обнаружено, что при МС на фоне нарушений в сомнологическом статусе у беременных чаще (в 1,5 раза) развивалась преэклампсия средней степени тяжести. Ультразвуковые признаки много- и маловодия у женщин с МС регистрировались также в 1,7 раза чаще по сравнению с пациентками, имевшими нормальный метаболизм. Также в этой группе в 1,4 раза чаще беременность сопровождалась развитием плацентарной недостаточности, в 1,8 раза чаще задержкой развития плода, в 3,3 раза чаще анемией и в 2,1 раза чаще развитием гестационного пиелонефрита. При этом важно отметить, что при нормальном метаболизме у беременных анемия и болезни мочеполовой системы наблюдались только в субклинических формах. Таким образом, частота акушерских осложнений у беременных с МС оказалась в 2,5 раза выше по

сравнению с группой контроля. Срочные роды чаще имели место у беременных без нарушений метаболизма, а преждевременные роды, наоборот, в 1,7 раз чаще наступали при МС. Наиболее благоприятные исходы родов регистрировались при умеренных нарушениях сна без нарушений метаболизма.

ВЫВОДЫ

1. Изменения структуры ночного сна при метаболическом синдроме характеризуются множественными сегментациями фаз сна, большим количеством пробуждений и увеличением числа движений во сне по сравнению с женщинами, имевшими нормальные показатели метаболизма.

2. Одной из основных характеристик развития сна у женщин с МС являлась большая представленность медленноволновой фазы во всех циклах сна.

При нормальном метаболизме в первых трех циклах сна превалировала медленноволновая фаза ночного сна, в четвертом и пятом – парадоксальная фаза сна.

3. К числу основных видов нарушений сна у женщин с метаболическим синдромом необходимо отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии), патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии), а также вегетативные нарушения во время сна, которые способствуют формированию акушерских осложнений.

4. У беременных с МС отмечается увеличение числа эпизодов храпа, апноэ и гипопноэ, что способствует изменению у них структуры ночного сна и, как следствие, развитию неблагоприятных показателей биофизического профиля плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: ИД Медпрактика; 2005.

2. Botasheva TL, Linde VA, Gudz EB, Palieva N, Zavodnov OP. Somnological status and melatonin metabolism in women in the dynamics of physiological pregnancy and in case of metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol (formerly Acta Physiologica Polonica)*. 2014;65(S3.4):61.

3. Гудзь Е.Б., Боташева Т.Л., Радыш И.В.,

Авруцкая В.В. Особенности суточного цикла «сон-бодрствование» при физиологической и осложненной беременности. *Экология человека*. 2012;1:33-38.

4. Гудзь Е.Б., Боташева Т.Л., Гимбут В.С., Палиева Н.В., Эльжорукаева Ж.А. Сомнологический статус женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод». *Медицинский вестник юга России*. 2013;4:54-60.

5. Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 Apr;64(4):273-280.

6. Постельная О.А. Особенности клинико-гормонального и сомнологического статуса у мальчиков с различными формами ожирения: Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2011.

7. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: WHO; 1999.

8. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина; 1989.

9. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон у человека. М.: Нейромедиа; 2004.

УДК: 618·3+618·2:618·36:618·29

ОСОБЕННОСТИ ПРО- И КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АСИММЕТРИЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
E-mail: t_botasheva@mail.ru

Исследованы уровни про- и контринсулярных факторов в венозной крови беременных с нормальным метаболизмом и метаболическим синдромом в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса. Установлено, что в динамике беременности по мере приближения срока родов отмечается статистически значимое увеличение уровня проинсулярного фактора IGF-1, RAGE как при метаболическом синдроме, так и при нормальном метаболизме, однако абсолютные уровни выше (в 2-3 раза) в случае метаболического синдрома. У женщин с метаболическим синдромом в случае левоориентированного и комбинированного типов функциональной системы «мать-плацента-плод» (при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты) уже в первом триместре беременности регистрируется наибольшее (в 2,5 раза) увеличение по сравнению с нормой IGF-1 фактора. В этих же латеральных подгруппах выявлено наибольшее число акушерских осложнений.
Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, про- и контринсулярные факторы, плацентарная латерализация.

FEATURES OF PRO- AND CONTRAINSULAR FACTORS IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON MORPHO-FUNCTIONAL ASYMMETRIES OF THE UTERO-PLACENTAL COMPLEX

N. V. Palieva, T. L. Botasheva, V. A. Linde, V. V. Avrutskaya, O. P. Zavodnov, E. V. Zheleznyakova
Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

We studied the levels of pro- and contrainsular factors in venous blood of pregnant women with normal metabolism and metabolic syndrome depending on morphofunctional asymmetries of the utero-placental complex. It has been found that in the course of pregnancy as the delivery time approaches there is a statistically significant increase in the level of proinsular factor IGF-1, RAGE both with metabolic syndrome and with normal metabolism, however, the absolute levels are higher (by 2-3 times) in case of a metabolic syndrome. Women with metabolic syndrome in case of left-oriented and combined types of the functional system «mother-placenta-fetus» (in case of a left-side and ambilateral localization of placenta) have already in the first trimester of pregnancy the largest (by 2,5 times) increase of IGF-1 factor as compared with the norm. The largest number of obstetric complications was revealed in the same lateral subgroups.
Key words: pregnancy, metabolic syndrome, pro- and contrainsular factors, placental lateralization.

Одним из возможных предикторов патологии репродуктивной системы, по данным отечественных и зарубежных медицинских источников, на сегодняшний день признан метаболический синдром (МС) [1, 2], при котором формируется комплекс гормональных, метаболических и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину. Как полагают, именно инсулинорезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном развития метаболического синдрома [3].

Для нормального течения беременности важен координированный рост и дифференциация плаценты, развитие функциональной сосудистой сети. Данные литературы свидетельствуют о том, что важными модуляторами роста клеток, стимулирующими их пролиферацию и дифференцировку, является семейство инсулиноподобных факторов роста, связываю-

щие их белки [1]. Эти факторы роста часто характеризуются как гипоксией индуцированные факторы [4]. Оптимальная плацентарная перфузия требует, по мнению Орлова В.И. и соавт. (2007) [5], контролируемой инвазии трофобласта и глубокого его проникновения в проксимальные участки спиральных артерий матки. Снижение напряжения кислорода в крови, которое возникает на фоне неконтролируемой вазодилатации у пациенток с МС, вызывает увеличение экспрессии индуцированного гипоксией фактора роста, что приводит к поверхностной инвазии трофобласта [6–8]. Формирующаяся гипоксическая дисрегуляция плацентарного ангиогенеза, обусловленная метаболической эндотелиопатией, приводит к различным осложнениям (угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переносная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода) [5, 9].

При изучении обменных процессов у беременных нельзя не учитывать тот факт, что организация физиологических процессов в рамках целостного организма носит пространственно-временной характер [10, 11]. Экспериментальные и клинические данные показывают, что резистентность женской репродуктивной системы вне и во время беременности во многом определяется выраженностью, направленностью, а самое главное – пространственной согласованностью морфофункциональных асимметрий мозга и аппарата репродукции [5, 11–13]. Значительный вклад в изучение гестационной адаптивности и резистентности внесли исследования Аршавского И.А. (1967) [14], который связывал ее повышение с механизмами формирования гестационной доминанты. Дальнейшее развитие эта проблема получила в многочисленных работах сотрудников Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, в которых показано, что возникновение гестационной доминанты обусловлено афферентно-эфферентными проекциями маточно-плацентарно-плодового комплекса, расположенного асимметрично по отношению к сагиттальной оси матки. Его функционирование с учетом стереофункциональной специфики опосредует асимметричную, контрлатеральную по отношению к маточно-плацентарному комплексу, локализацию гестационной доминанты [11–13, 15]. По мнению многих авторов, особенности асимметричной морфофункциональной организации репродуктивной системы женщин, а именно несовпадение вектора исходной и гестационной асимметрий, в динамике гестации сопровождается возникновением центрально-периферической дезинтеграции, способствует формированию низкого уровня резистентности и повышает вероятность развития метаболических нарушений у беременных [15].

Опираясь на концепцию трех типов стереофункциональной и хронофизиологической организации системы «мать-плацента-плод» (правоориентированный, комбинированный и левоориентированный) [11], можно предположить, что в каждой из систем формируются латерально-обусловленные биохимические предикторы метаболических нарушений, сопровождающиеся развитием метаболического синдрома.

Цель: исследовать динамику про- и контринсулярных факторов в венозной крови беременных с нормальным метаболизмом и метаболическим синдромом в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи было обследовано 860 женщин в динамике I, II и III триместров беременности: 468 беременных с метаболическим синдромом (I группа – основная) и 392 – с нормальным метаболизмом (НМ) (II группа – контрольная).

Диагноз МС выставлялся на основании утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2013 году «Национальных клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим

синдромом» и «Рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома». В каждой клинической группе была определена локализация плаценты, на основании чего были сформированы подгруппы: в I группе с правосторонним расположением плаценты – 167 женщин, с амбилатеральным расположением плаценты – 163 женщины и с левосторонним расположением плаценты – 138 беременных; во II группе с правосторонним расположением плаценты – 145 женщин, с амбилатеральным расположением плаценты – 135 женщин и с левосторонним расположением плаценты – 112 беременных.

Оценка параметров биофизического профиля плода и морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса проводилась при помощи двумерного ультразвукового метода исследования («Toshiba (Eccocore) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием). Определенные содержания про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа: инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) наборами фирмы IDS (США), рецептора конечных продуктов гликозилирования (RAGE) тест-системами фирмы R&D Systems (США), ретинолсвязывающего белка-4 (RBP-4) наборами фирмы IMMUNDIAGNOSTIK (Европа), связывающий блок инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF_BP1) наборами фирмы Mediagnost (Германия).

Расчет достаточного числа наблюдений проводился с помощью процедуры описательной статистики, с помощью которой находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%) (непараметрический критерий Спирмена). Обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от плацентарной латерализации статистически значимые отличия были обнаружены только по проинсулярным IGF-1-фактору и RAGE-фактору во I и II триместрах беременности. Абсолютные значения указанных факторов были в 2–3 раза выше у женщин с метаболическим синдромом по сравнению с женщинами, имевшими нормальный метаболизм во всех плацентарных подгруппах: как при МС, так и при НМ уровень IGF-1 был выше у женщин с амбилатеральным расположением плаценты, тогда как наименьшие – при правосторонней плацентарной латерализации. RAGE-фактор статистически значимо был выше у женщин с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты, преимущественно в случае НМ. Во II триместре беременности отмечалось значительное (в 3,5 раза) увеличение уровня IGF-1 у женщин с МС, наиболее выраженное у женщин с правосторонним расположением плаценты, тогда как при НМ в этой же плацентарной подгруппе средние значения данного фактора были наименьшими. Об-

ращает на себя внимание, что уровень RAGE был наиболее высоким у беременных с левосторонним расположением плаценты как при МС, так и при НМ. В III триместре беременности статистически значимых отличий исследуемых про- и контринсулярных факторов, а также отличий в зависимости от фактора плацентарной латерализации обнаружено не было.

Отсутствие статистически значимых отличий про- и контринсулярных факторов в латеральных подгруппах в III триместре беременности, по-видимому, объясняется тем, что к родам фактор латерализации плаценты постепенно нивелируется за счет увеличения площади плаценты и ее амбидекстрии.

При анализе клинического течения беременности и исходов родов у обследованных женщин

отмечались более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной дисфункции, чем у женщин контрольной группы. Наиболее частым осложнением гестации у беременных обеих клинических групп была анемия.

При этом анемия легкой степени тяжести достоверно чаще регистрировалась у беременных с НМ по сравнению с группой сравнения, где был установлен МС (31,3% и 11,4% соответственно), тогда как анемия тяжелой степени несколько чаще выявлялась у беременных основной группы (9,6% и 6,0% соответственно). В группе с метаболическим синдромом осложнение беременности в форме преэклампсии было зарегистрировано в 2,7 раза чаще, чем у беременных с нормальным метаболизмом (табл.).

Таблица

Особенности про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных с различной латерализацией плаценты при метаболическом синдроме и нормальном метаболизме

Параметр, см	I группа (МС) (n=468)			II группа (НМ) (n=392)		
	Правостороннее расположение плаценты	Левостороннее расположение плаценты	Амбилатеральное расположение плаценты	Правостороннее расположение плаценты	Левостороннее расположение плаценты	Амбилатеральное расположение плаценты
I триместр						
IGF-1, мг/л	124,3**●▲◆ (97,02-142,89)	160,91◆ (141,7-37,95)	222,68** (163,5-261,07)	86,12**●▲◆ (66,91-97,01)	68,25●◆▲◆ (60,36-76,13)	108,61**●▲ (79,94-160,68)
IGF ₁ BP1, нг/мл	79,24 (44,36-92,73)	69,04◆ (48,25-98,22)	69,15▲ (36,69-96)	93,4 (25,32-107,45)	77,26◆ (45,75-08,77)	60,50▲ (47,37-81,88)
RAGE, пг/мл	991,7 (609,47-1106,81)	788,31*◆▲ (745,09-1000,7)	931,10* (810,82-1001,12)	1057,2*◆ (844,41-1099,26)	1682,1*◆ (1150,3-2213,9)	1222,50 (807,85-1546,7)
RBP, г/л	69,78 (58,71-84,65)	51,8 (38,49-58,05)	51,97 (41,5-77,95)	56,9 (44,69-75,9)	44,15▲◆ (33,95-54,35)	78,80 (64,28-98,63)
II триместр						
IGF-1, мг/л	409,34**●◆▲ (242,65-555,68)	271,4◆ (98,34-496,86)	194,36**◆ (106,7-202,76)	90,21**●◆▲ (65,11-118,49)	139,15◆▲ (97,82-201,64)	297,33**◆▲ (107,37-399,69)
IGF ₁ BP1, нг/мл	58,03*○ (28,83-88,42)	113,72*● (98,75-145,84)	99,6●▲ (53,3-142,25)	99,21 (93,12-106,53)	93,12 (75,75-103,29)	86,95▲ (71,31-129,39)
RAGE, пг/мл	772,38* (504,07-922,81)	1223,4*◆▲ (943,19-1422,25)	937,5◆ (582,87-1464,7)	1031,32* (622,65-1338,79)	1631,97*●◆ (1445,66-2099,5)	1240,55●◆○ (1045,33-1441,4)
RBP, г/л	73,25◆ (65,02-83,44)	55,35 (48,7-79,78)	68,19 (54,25-85,2)	60,21◆ (38,43-72,19)	79,64▲ (56,23-90,37)	75,38 (61,63-88,79)
III триместр						
IGF-1, мг/л	317,57◆ (182,95-666)	353,46◆ (155,84-553,6)	317,31 (148,07-597,02)	266,2◆ (117,28-516,62)	252,38◆ (124,41-363,38)	323,13 (106,95-450,64)

Продолжение таблицы

IGF_ BP1, нг/мл	104,94○ (39,04-174,93)	142,29◆ (99-194,26)	113,74 (77,65-190,2)	110,42 (60,25-145,11)	120,71◆ (89,42-143,92)	111 (91,71-132,32)
RAGE, пг/мл	864,61 (693,23-1253,07)	876,73 (597,04-1087,1)	717 (544,79-1004,99)	850,97◆ (728,59-1043,9)	914,90◆ (796,94-1144,5)	832,78○ (691,61-928,76)
RBP, г/л	61,65 (51,82-74,15)	62,53 (49,53-70,12)	60,34 (54,2-72,73)	63,21 (51,75-76,31)	69,44◆ (55,1-77,05)	54,89 (34,65-69,0)

Примечание:

* – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одного триместра и одной клинической группы между правосторонним и левосторонним расположением плаценты;

** – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одного триместра и одной клинической группы между правосторонним и амбилатеральным расположением плаценты;

● – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одного триместра и одной клинической группы между левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты;

■ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одного триместра и с одноименной плацентацией между клиническими группами;

▲ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одной клинической группы и с одноименной плацентацией между I и II триместрами;

◆ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одной клинической группы и с одноименной плацентацией между I и III триместрами;

○ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий уровней про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных в пределах одной клинической группы и с одноименной плацентацией между II и III триместрами.

Из них в 14,5% преэклампсия регистрировалась у женщин с правосторонней плацентарной латерализацией, в 52,6% – при левосторонней плацентарной латерализации и 32,9% – с амбилатеральным расположением плаценты. У беременных основной группы с амбилатеральным и левосторонним расположением плаценты беременность осложнялась гипоплазией плаценты в 8,5% и 12,3% случаев. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречалось в этих латеральных подгруппах. Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов метаболизма, однако у группы с MC беременность осложнилась маловодием в 11,4%, а многоводием – в 9,0% случаев, что в 1,5 раза превышало встречаемость этой патологии у беременных группы контроля.

При повышении уровня IGF-1 в 4 раза и RAGE в 1,2 раза у беременных с нарушением метаболизма, по сравнению с показателями группы контроля, задержка развития плода выявлялась у беременных с лево- и амбилатеральным расположением плаценты чаще в виде асимметричной формы I-II степени (8,9% и 7,1% случаев), тогда как при правостороннем расположении плаценты при повышении уров-

ня IGF-1 в 2 раза и RAGE в 1,3 раза чаще выявлялась симметричная форма задержки развития плода III степени тяжести (10,0% случаев). У женщин с MC роды в срок достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с правосторонней латерализацией плаценты (82,8%). В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений беременность у женщин с амби- и левосторонней локализацией плаценты в 1,7 раза чаще завершалась преждевременными родами (31,8%).

Сравнительный анализ осложнений, возникших в процессе родов, выявил преобладание осложнений у беременных с MC преимущественно в случае левостороннего расположения плаценты. Так, аномалии родовой деятельности регистрировались у них в 9,1% случаев, а у беременных с правосторонней локализацией плаценты – в 6,5% случаев. Травматизм родовых путей также чаще встречался в основной группе с лево- и амбилатеральным расположением плаценты (25,0% и 21,3% соответственно). У пациенток, беременность которых протекала на фоне метаболического синдрома и левосторонней латерализации плаценты, она в 1,5 раза чаще завершалась оперативным родо-

разрешением. Кровотечение в последовом или раннем послеродовом периодах в 1,6 раза чаще регистрировалось также у этой группы исследуемых. Согласно полученным результатам, наиболее благоприятные исходы родов регистрировались у беременных с правосторонним расположением плаценты. Наибольший процент здоровых детей (оценка по шкале Апгар более 7 баллов) был зарегистрирован у матерей без нарушений метаболизма при правостороннем расположении плаценты, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин с МС и левосторонним расположением плаценты.

Проведенные исследования позволили установить более выраженные предпосылки к формированию метаболических нарушений углеводного обмена у беременных с левоориентированными типами функциональной системы «мать-плацента-плод». На наш взгляд, это объясняется несколькими причинами. Во-первых, как уже было показано выше, в случае левостороннего или амбилатерального расположения плаценты афферентно-эфферентные центрo-периферические связи формируются между маточно-плацентарным комплексом, расположенным слева, и правополушарными корково-подкорковыми структурами головного мозга. Данные литературы свидетельствуют о том, что именно правополушарные структуры мозга отвечают преимущественно за регуляцию обменных процессов в организме человека. С наступлением беременности при имплантации плодного яйца в левые отделы матки в правополушарные структуры мозга начинает поступать восходящий поток афферентных импульсов, который формирует в контрлатеральном по отношению к плаценте полушарии стойкий очаг возбуждения – гестационную доминанту. Появление гестационной доминанты в метаболически значимом полушарии мозга повышает вероятность изменений регуляций метаболических процессов на всех уровнях.

Кроме того, данные, полученные при изучении морфофункциональных асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод», свидетельствуют о том, что при левостороннем расположении плаценты формируются условия морфофункционального «дефицита», при котором легче потенцируется развитие многочисленных акушерских осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В динамике беременности по мере приближения срока родов отмечается статистически значимое увеличение уровня проинсулярного фактора IGF-1, RAGE как у женщин с метаболическим синдромом, так и при нормальном метаболизме, однако абсолютные уровни выше (в 2-3 раза) у женщин с метаболическим синдромом.

2. У женщин с метаболическим синдромом в случае левоориентированного и комбинированного типов функциональной системы «мать-плацента-плод» (при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты) уже в первом триместре беременности регистрируется наибольшее (в 2,5 раза) увеличение, по сравнению с нормой, IGF-1 фактора.

3. Левостороннее и амбилатеральное расположение плаценты является фактором риска по развитию акушерских осложнений у женщин с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геннадик А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. *Ожирение и метаболизм*. 2010;2:10-15.

2. Мкртумян А.М. Метаболический синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2007;8:30-36.

3. Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001 Jun;97(6):905-910.

4. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного: пособие для врачей. Под ред. Краснопольского В.И. М.; 2001.

5. Орлов В.И., Орлов А.В., Авруцкая В.В., Заманская Т.А. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых. *Казанский медицинский журнал*. 2007;88(2):117-121.

6. Пенжоян Г.А., Гудков Г.В., Тен Ф.П. Поздний гестоз современные аспекты диагностики и лечения. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка»; 2003 октябрь 16-17; Анапа. Краснодар; 2003.

7. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Feb 22;187(1-2):233-238.

8. Ness RB, Sibai BM. Shred and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):40-49.

9. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2006.

10. Боташева Т.Л., Черноситов А.В., Хлопонина А.В., Гудзь Е.Б. Доминантно-асимметричная и хронофизиологическая основа адаптивности и резистентности женской репродуктивной системы. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2012;1:50-56.

11. Боташева Т.Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложненном течении беременности: Дис... д-ра мед. наук. Москва; 1999.

12. Порошенко А.Б., Орлов В.И., Кураев Г.А. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод». Тезисы докладов конференции «Научно-технический прогресс и здоровье человека»; 1987 июнь; Полтава; 1987.

13. Черноситов А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская

репродукция. Ростов-на-Дону: Изд-во СКНЦ ВИ; 2000.

14. Аршавский И.А. Очерки по возрастной физиологии. М.: Медицина; 1967.

15. Botasheva TL, Linde VA, Gudz EB, Palieva N, Zavodnov OP. Somnological status and melatonin metabolism in women in the dynamics of physiological pregnancy and in case of metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol (formerly Acta Physiologica Polonica)*. 2014;65(S3.4):61.

УДК: 618.145-007.61-07

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Ю. К. Памфамиров, О. В. Карапетян, А. Г. Татевосян, Д. В. Тищенко

Кафедра акушерства и гинекологии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Адрес переписки: 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

E-mail: karapetjan-ehdgar@rambler.ru

В статье представлены данные анализа эффективности ультразвуковой диагностики с целью выявления гиперпластических процессов эндометрия. Обсуждены аспекты патогенеза, морфологической картины, ультразвуковых характеристик этой патологии, приведены данные о риске малигнизации различных вариантов гиперпластических процессов и рассмотрены перспективные методы неинвазивной диагностики патологии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, ультразвуковая диагностика.

DIAGNOSIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

Y. K. Pamphamyrov, O. V. Karapetyan, A. G. Tatevosyan, D. V. Tishchenko

Department of Obstetrics and Gynecology №1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

The article presents data of analysis of the efficiency of ultrasound diagnostics to identify hyperplastic processes of endometrium. Discussed the aspects of pathogenesis, morphological picture, the ultrasonic characteristics of this pathology, data on the risk of malignization of different variants of hyperplastic processes and methods are considered promising for non-invasive diagnosis of endometrial pathology

Key words: endometrial hyperplasia, ultrasonography.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – лидирующее патогенетическое звено в развитии аномальных маточных кровотечений и составляет 15-50% в структуре всей гинекологической патологии [1, 2]. Риск возникновения ГЭ у женщин при наличии обменно-эндокринных нарушений при сочетании с миомой матки, поликистозом яичников составляет до 75-91%.

При длительном течении и отсутствии лечения ГЭ является основой развития рака эндометрия, который в настоящее время занимает четвертое место в структуре злокачественных новообразований у женщин и имеет тенденцию к увеличению [3].

Многие исследователи связывают возможность возникновения железистой гиперплазии эндометрия с избытком влияния эстрогенов на слизистую оболочку матки [4, 5]. Основой патогенеза гиперплазии эндометрия является ановуляция и лютеиновая недостаточность. Исследованиями ряда авторов доказано, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом определяется рецепторным фенотипом эндометрия.

Для реализации своих эффектов эстрогены используют множество внеклеточных и внутриклеточных посредников. Активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста GF-1, EGF, EGF α , а также факторы пролиферации PCNA, Ki-67, необходимые для репликации геномной ДНК.

На процессы, происходящие в эндометрии, непосредственно оказывают влияние инсулинопод-

обные факторы роста (ИПФР-1, ИПФР-2), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста. При инсулинемии отмечается подавление в печени синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, и, как следствие, повышение в плазме крови свободного эстрадиола.

К возникновению гиперплазии эндометрия у женщин различного возраста приводят: нарушения центральной регуляции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию; гиперпластические процессы в яичниках; нарушения с дисфункцией коры надпочечников. Секретируемые яичниками андростендион и тестостерон конвертируются в эстрогены в клетках гранулезы фолликулов, а также внегонадно в значительном количестве (в жировой ткани). Гиперандрогения усиливает стимулирующее действие эпидермального фактора роста на пролиферацию эндометрия.

Современные исследования определяют ГЭ как результат нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток. Высказано предположение о существовании генетической предрасположенности к развитию ГЭ, в частности носительства аллеля PL-AL гена GPHa.

Поэтому чрезвычайно разнотипность характера генитальной и экстрагенитальной патологии, на фоне которой возникает ГЭ, по всей вероятности, является одной из причин отсутствия систематизированных представлений о патогенезе данного заболевания [6].

Спектр морфологических альтераций колеблется от доброкачественных изменений, вызванных патологической гормональной фазой, до предраковых заболеваний.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 года, выделяют следующие виды пролиферативных процессов эндометрия (табл.).

Таблица

Особенности морфологической структуры эндометрия при гиперпластических процессах, согласно классификации ВОЗ, 1994

Гиперплазия эндометрия			
Неатипическая (без клеточной атипии)		Атипическая (с клеточной атипией)	
Простая	Комплексная (аденоматозная)	Простая	Комплексная (аденоматозная)
- эндометрий, увеличенный в объеме	- нарушенный баланс между пролиферацией желез и стромы	- клеточная дисполярность;	(см. признаки комплексной неатипичной ГЭ+ атипии клеток)
- структурно отличается от нормального эндометрия	- железы структурно неправильной формы	- неправильная стратификация ядер	
-наличие баланса между пролиферацией желез и стромы	- более выраженная пролиферация желез	- анизоцитоз	
-равномерное распределение кровеносных сосудов в строме	- более выраженная многоядерность эпителия	- гиперхроматизм ядер	
-отсутствие атипии ядер	- отсутствие атипии ядер	- увеличение ядер	
		- расширение вакуолей	
		- эозинофилия цитоплазмы	

Классификация по МКБ-10:

Полип женского полового органа (N84).

Полип тела матки (N84.0).

Полип эндометрия.

Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки (N85).

Железистая гиперплазия эндометрия (N85.0).

Кистозная, железисто-кистозная, полиповидная.

Аденоматозная гиперплазия эндометрия (N85.1).

Гиперплазия эндометрия атипическая (аденоматозная).

Основным методом скрининга и мониторинга состояния эндометрия является ультразвуковое исследование (УЗИ), ценность которого особенно возрастает при бессимптомном течении. Ультразвуковыми показателями для морфологического исследования в перименопаузе и репродуктивном периоде являются увеличение толщины эндометрия более 16-18 мм и ультразвуковые признаки нарушения структуры эндометрия, в постменопаузе – увеличение толщины эндометрия более 5 мм.

Отмечается высокая частота рецидивирования гиперплазии, что диктует необходимость совершенствования диагностики, тактики ведения и оптимизации применения гормональной терапии [7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные получены на основании ретроспективного анализа информационных карт пациенток гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом №2». Изучены истории болезней 54 женщин в возрасте от 24 до 75 лет. Средний возраст обследованных женщин составил $48,6 \pm 3,9$ лет. Всем больным при поступлении произведено стандартное клиническое обследование, а затем комплекс диагностических и лечебных мероприятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных была выявлена следующая соматическая патология больных: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – у 4, патология щитовидной железы – у 1, гипертоническая болезнь – у 1. У 23 обследованных женщин была выявлена миома матки, у 5 – патология шейки матки. Оперативные вмешательства – кесарево сечение, операции на теле матки и придатках – у 8 женщин. Рецидивирующее маточное кровотечение – у 2 женщин, с последующим диагностическим выскабливанием полости матки. 5 женщин использовали внутриматочные контрацептивы, 2 из них – более 5 лет, что может являться фактором риска развития воспалительных изменений в эндометрии. У 53 жен-

щин в анамнезе роды, у 46 из них отмечены аборт и выкидыши. 46 пациенток предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности, из них 19 – в менопаузе.

При проведении УЗИ была диагностировано: утолщение эндометрия более 10 мм – у 29 женщин из 54 обследованных, фолликулярные кисты яичников – у 15. Среди пациенток с отсутствием жалоб при УЗИ-исследовании частота выявления данной патологии

составила 8 случаев из 54. Сонографическая картина при атипической гиперплазии и раке эндометрия характеризовалась неравномерным расширением М-эхо, диаметр очагов расширения колебался от 6 мм и более, контуры очагов были нечеткими, «разорванными», со смещением контура М-эхо в миометрий к серозной оболочке матки, структура М-эхо неоднородная, определялись очаги сниженной эхогенности (рис.).



Рис. Ультразвуковая картина при атипической гиперплазии эндометрия. М-эхо неравномерно расширено до 43 мм, полость матки расширена за счет эхонегативного содержимого, контуры эндометрия нечеткие, извилистые (собственное наблюдение).

Всем женщинам проводилось раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала. При проведении гистологического исследования соскобов было выявлено: простая железистая гиперплазия эндометрия – у 19 пациенток, фиброзно-железистый полип эндометрия – у 18, гиперплазия в стадии секреции – у 5, аденокарцинома эндометрия – в 5 случаях, простая гиперплазия эндометрия с атипией – у 4, атрофия эндометрия – у 3.

Полипы эндометрия, как правило, визуализировались на эхограмме в виде округлых или удлиненных овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком на фоне расширенной полости матки.

В некоторых случаях деформация срединной линейной гиперэхогенной части М-эхо являлась единственным указанием на наличие очень небольших (диаметром 0,2-0,4 см) акустически не выявляемых полипов эндометрия. Расширение полости матки и заполнение ее жидким содержимым также являлось одним из возможных признаков полипа.

ВЫВОДЫ

1. Данные результаты дают основание заключить, что применение эхографии позволяет повысить точность диагностики гиперпластических процессов эндометрия (выделить категорию пациенток для дальнейших инвазивных исследований патологии эндометрия).

2. Современные методы неинвазивной и малоинвазивной диагностики являются высокоинформа-

тивными при выявлении патологии женской половой сферы, в том числе онкопроцессов. Перспективным является внедрение малоинвазивных диагностических методик, проводимых на амбулаторном этапе: офисная диагностическая гистероскопия, пайпель-биопсия эндометрия.

3. Применение скрининговых ежегодных ультразвуковых исследований способствует раннему обнаружению патологии эндометрия, что дает возможность в амбулаторных условиях поставить окончательный диагноз и определить дальнейшую тактику наблюдения и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В. Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013;5(69):13-20.
2. Литвак Е.О. Современный менеджмент пациенток с гиперпластическими процессами. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2012;10(63):54-59.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипической гиперплазии эндометрия. *Практическая онкология*. 2004;5(1):52-59.
4. Павловская М.А., Тутикова Л.В. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013;3(67):28-34.
5. Чернуха Г.Е., Сухих Г.Т., Сметник В.П., Жда-

нов А.В., Давыдова М.П., Слукина Т.В. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2004;4:30-34.

6. Коньков Д.Г., Буртяк Н.Г. Современные особенности классификации и комбинированной терапии гиперплазии эндометрия. *Медицинские*

аспекты здоровья женщины. 2013;7(71):43-49.

7. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Каппушева Л.М., Шилина Е.А., Мишиева О.И., Штыров С.В. Современные методы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. *Международный медицинский журнал*. 2005;11(2):73-77.

УДК: 618.3-036-089.888.11:618.11-008.64

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» И ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, У ЖЕНЩИН СО СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗНЫМИ ЯИЧНИКАМИ

В. В. Парейшвили¹, Е. А. Радюшкина²

¹Кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Кафедра акушерства и гинекологии Института последипломного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20.

E-mail: katya-rada@yandex.ru

В проведенном исследовании анализируется течение беременности у 103 женщин со склерополикистозными яичниками. 1 группу составили 53 женщины, беременность у которых была достигнута с помощью индукции овуляции хлортрианизена-кломифена цитратом по поводу ановуляторного бесплодия. Во 2 группу вошли 50 женщин, беременность которых наступила с помощью экстракорпорального оплодотворения при безуспешности консервативного лечения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин. Анализ течения беременности и оценка состояния эмбриотрофобластических структур в ранние сроки гестации и системы «мать-плацента-плод» в каждом из трех триместров позволили сделать вывод о том, что решение проблемы бесплодия при синдроме склерополикистозных яичников путем экстракорпорального оплодотворения представляется более перспективным для вынашивания беременности в сравнении с зачатием в результате индукции овуляции хлортрианизена-кломифена цитратом.

Ключевые слова: беременность, склерополикистозные яичники, вспомогательные репродуктивные технологии.

THE STATE OF MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM AND COURSE OF PREGNANCY AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN WOMEN WITH SCLEROPOLYCYSTIC OVARY

V. V. Parejshvili¹, E. A. Radyushkina²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Intensive care, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkova, Ministry of Health of Russian Federation

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russian Federation

The study analyzes the course of pregnancy in 103 women with scleropolycystic ovary. 1 group consisted of 53 women whose pregnancy was achieved with the help of ovulation induction with clomiphene citrate-chlorotrianisene about anovulatory infertility. The 2nd group consisted of 50 women who become pregnant via IVF with failure of conservative treatment. The control group consisted of 30 healthy women. Analysis of pregnancy and estimation of fetal trophoblastic structures in the early stages of gestation and «mother-placenta-fetus» system in each of the three trimesters lead to the conclusion that the solution to the problem of infertility in polycystic ovary syndrome by in vitro fertilization is more promising for carrying pregnancy compared with the conception as a result of ovulation induction with clomiphene citrate chlorotrianisene.

Key words: pregnancy, scleropolycystic ovary, assisted reproductive technologies.

Согласно данным литературы, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин [1–3]. Основным способом восстановления фертильности у больных с СПКЯ в настоящий момент следует считать вспомогательные репродуктивные технологии, в результате которых достигается наступление беременности в конкретном цикле стимуляции овуляции. Особенности течения беременности, родов, состояние плодов и новорожденных при бесплодии широко освещают данные литературы. Однако, несмотря на доста-

точную изученность проблемы, необходимо использование нескольких разноплановых методик в каждом триместре беременности, чтобы повысить информативность ранней диагностики осложнённой беременности и проводить своевременную их профилактику.

Целью исследования явилась разработка комплексной оценки системы «мать-плацента-плод» у женщин при беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий при эндокринном бесплодии в связи с синдромом поликистозных яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено непосредственное наблюдение и исследование 133 беременных в сроке гестации 2-41 неделя. 53 женщины с СПКЯ, беременность у которых была достигнута с помощью индукции овуляции хлортрианизена-кломифена цитратом по поводу ановуляторного бесплодия, составили 1 группу. Во 2 группу вошли 50 женщин с СПКЯ, беременность у которых наступила с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона в полость матки при безуспешности консервативного лечения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных женщин. Критериями отбора пациенток в клинические группы послужили: возраст женщин 31-40 лет, наличие в анамнезе бесплодия, обусловленного СПКЯ по The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 [4], фертильность мужа, беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: ЭКО, индукции овуляции. Критериями исключения пациенток из клинических групп было бесплодие, обусловленное другими факторами. Критериями включения женщин в контрольную группу явились: нормальное течение настоящей одноплодной беременности без СПКЯ. В комплекс диагностических мероприятий было включено общеклиническое обследование. Для оценки функционального состояния системы «мать-плацента-плод» определяли содержание белков, индуцированных свободными рибосомами материнской (плацентарный α_1 -микроглобулин: ПАМГ-1) и плодовой части плаценты (трофобластический β_1 -гликопротеин: ТБГ), альфа-2-микроглобулина фертильности, АМГФ (гликоделина); гормонов – эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена; проводили ультразвуковое и доплеровское исследование. Всем беременным проводили расширенное исследование гемостазиограммы, оценивая сосудисто-тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза. При статистической обработке материала использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Для каждого изучавшегося количественного параметра рассчитывались: средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), среднее квадратическое отклонение (s). Сравнение качественных переменных проводилось t-критерием Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин колебался от 29 до 40 лет. Средний возраст пациенток первой группы составлял $32,9 \pm 3,2$ года, второй – $34,57 \pm 4,39$ года, контрольной – $33,4 \pm 2,8$ года. Изучение экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах показало, что все пациентки с СПКЯ страдали тем или иным хроническим заболеванием. Наиболее распро-

страненными были инфекционно-воспалительные заболевания, эндокринопатии и сердечно-сосудистая патология ($p_{1,2-к} < 0,001$; $p_{1,2-к} < 0,02$; $p_{1,2-к} < 0,01$). Детские инфекции достоверно чаще встречались у пациенток 1 и 2 групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что могло быть одной из причин развития СПКЯ в этой когорте женщин (ОР_{1,2-к} 1,776, 95% ДИ 1,013-2,149; ОР_{2-к} 1,56, 95% ДИ 1,059-2,297). Склерополикистозные яичники диагностировались у 100,0% женщин 1 и 2 групп. Первичным бесплодием страдали 43,4% женщин 1 группы и 60,0% – 2 группы ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$; $p_{1,2-к} < 0,001$). Вторичное бесплодие отмечалось у 56,6% пациенток первой группы и 40,0% – 2 группы ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$; $p_{1,2-к} < 0,001$). В контрольной группе подобной патологии не было. Течение настоящей беременности было осложненным у 100,0% женщин 1 и 2 групп, в группе контроля – лишь у 9 (30,0%) пациенток ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$; $p_{1,2-к} < 0,001$). Угроза невынашивания и недонашивания беременности в популяции колеблется от 4,0 до 20,0%, а в группах беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий достигает 26,0-87,0% [5, 6]. Основными осложнениями индуцированных беременностей у наших женщин являлись угрожающие самопроизвольные ранние, поздние выкидыши и угрожающие самопроизвольные преждевременные роды.

Риск прерывания беременности в ранние сроки у женщин с СПКЯ был в 9,175 раза выше, чем у женщин контрольной группы. Угроза прерывания беременности имела место чаще у пациенток 1 группы, превышая таковую в 2,028 раза по сравнению со 2 группой и в 12,17 раза – с группой контроля ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$; $p_{1,2-к} < 0,001$; ОР_{1,2} 2,028, 95% ДИ 1,41-2,917; ОР_{1-к} 12,17, 95% ДИ 3,17-46,72; ОР_{2-к} 6,0, 95% ДИ 1,508-23,88; ОР_{1,2-к} 9,175, 95% ДИ 2,384-35,31). Данные, полученные нами при ультразвуковом исследовании, свидетельствовали о патологическом течении I триместра беременности у обследуемых женщин, а именно имело место уменьшение амниотической полости (ранее маловодие) у 26 (60,46%) женщин 1 группы и у 6 (30,0%) – 2, достоверно отличаясь между собой и с группой контроля ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1-к} < 0,02$); у 5 (11,63%) женщин первой и 2 (10,0%) второй группы выявлена неоднородность хориона – наличие гипозоженных зон различной величины, что расценивалось нами как проявления воспаления – хорионита; истончение хориона зарегистрировано у 6 (13,95%) женщин первой и 2 (10,0%) – второй групп; тахикардия имела место в 20 (46,51%) случаях у пациенток 1 группы, достоверно отличаясь от группы контроля ($p_{1-к} < 0,05$), и в 5 (25,0%) случаях у пациенток 2 группы. Индекс резистентности (ИР) в маточных артериях в сроке 7-8-12 недель гестации, по данным цветного доплеровского картирования трансвагинальным доступом, прогрессивно снижался во всех группах обследованных, однако более вы-

соким он был у пациенток 1 группы (7-8 недель: ИР $-0,78 \pm 0,02$; пульсационный индекс (ПИ) $-1,8 \pm 0,02$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-к} < 0,001$); 10 недель: ИР $-0,76 \pm 0,02$; ПИ $-1,63 \pm 0,02$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-к} < 0,02$); 12 недель: ИР $-0,70 \pm 0,06$; ПИ $-1,25 \pm 0,02$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-к} < 0,001$) по сравнению со второй (7-8 недель: ИР $-0,74 \pm 0,02$; ПИ $-1,61 \pm 0,02$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$); 10 недель: ИР $-0,72 \pm 0,02$; ПИ $-1,51 \pm 0,02$; 12 недель: ИР $-0,67 \pm 0,02$; ПИ $-1,15 \pm 0,01$ ($p_{2-к} < 0,001$)) и контрольной (7-8 недель: ИР $-0,72 \pm 0,05$; ПИ $-1,52 \pm 0,02$; 10 недель: ИР $-0,70 \pm 0,02$; ПИ $-1,43 \pm 0,06$; 12 недель: ИР $-0,65 \pm 0,02$; ПИ $-1,03 \pm 0,02$) группами. Асимметрия кровотока имела место во всех группах обследованных. Более выраженным процесс асимметрии был в 1 группе, разница показателей периферического сопротивления левой и правой маточных артерий превышала 30,0%, тогда как во второй группе была более 20,0%, а в группе контроля составляла лишь 10,0% ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$).

Исследование ТБГ и ПАМГ-1 в крови беременных женщин показало, что при угрозе невынашивания ранних сроков имел место выраженный дисбаланс: высокий уровень ТБГ при снижении продукции ПАМГ-1, а с 10-12 недель – их явный дефицит. Данные ТБГ и ПАМГ-1 свидетельствовали о том, что секреторная деятельность децидуальной ткани эндометрия и плаценты при угрозе невынашивания заметно нарушалась. Нарушение секреции указанных гормонов говорило о неполноценной первой волне инвазии трофобласта. Сывороточное содержание гликоделина у женщин 1 и 2 групп в 6-7 недель беременности было ниже по сравнению с контролем ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$). При этом у женщин 1 группы по сравнению со 2 показатели указанного белка отличались более значительным снижением ($p_{1-2} < 0,001$). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживало то обстоятельство, что в первой группе низкий гликоделин в сроке 6-7 недель беременности был диагностирован при клинических проявлениях угрожающего прерывания беременности, тогда как во второй группе клиника угрозы не было. Угрожающее прерывание беременности во второй группе начиналось в 8-9 недель. Показатели содержания гликоделина оставались пониженными в 1 и 2 группах по сравнению с контролем ($p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$) и в 9-11 недель гестации, при этом более сниженным было количество белка в первой группе ($p_{1-2} < 0,001$). Таким образом, низкое содержание гликоделина у женщин с СПКЯ при беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий в I триместре показало, что при эндокринном факторе бесплодия, связанным со СПКЯ, белок децидуальной ткани плаценты (гликоделин) снижен в сыворотке крови как в ситуации наличия клинических признаков угрозы выкидыша, так и без таковых. Снижение показателей гликоделина в I триместре беременности дает возможность прогнозировать

клинику угрозы прерывания беременности за 2-3 недели до её манифестации. Следует отметить, что показатели гликоделина были ниже в группе женщин со СПКЯ, беременность у которых наступила после стимуляции хлортрианизена-кломифена цитратом, а не после ЭКО.

Угрожающий самопроизвольный поздний выкидыш встречался в 43,4% у женщин 1 группы и в 10,0% случаев у женщин 2 группы, тогда как в контрольной группе этой патологии не было ($p_{1-2} < 0,001$; ОР $_{1-2}$ 4,34, 95% ДИ 1,788-10,53; $p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,05$; $p_{1,2-к} < 0,001$). У пациенток 2 группы конец I триместра и II триместр, по данным плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона, протекали физиологично. Результаты исследований позволили нам сделать вывод о более благоприятном течении беременности во II триместре у женщин 2 группы.

Угрожающие самопроизвольные преждевременные роды в 22-36 недель достоверно чаще имели место у пациенток 1 и 2 групп по сравнению с контролем (1 группа – 49,06% случаев, 2 группа – 22,0% случаев, контрольная – 6,67%; $p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,01$; $p_{1,2-к} < 0,001$; ОР $_{1-к}$ 7,358, 95% ДИ 1,876-28,86; ОР $_{2-к}$ 4,8, 95% ДИ 1,185-19,44; ОР $_{1,2-к}$ 6,117, 95% ДИ 1,572-23,81). Эхографические исследования в III триместре беременности выявили отставание данных ультразвуковой фетометрии от разработанных нормативных значений у 9 (16,98%) беременных 1 группы. Первая степень синдрома задержки внутриутробного роста плода (СЗРП) имела место у 6 (11,32%) пациенток, вторая – у 3 (5,66%), форма задержки внутриутробного роста была во всех случаях асимметричной ($p_{1-к} < 0,02$). Во второй группе СЗРП первой степени асимметричной формы обнаружен у 6 (12,0%) пациенток ($p_{2-к} < 0,02$). Систолодиастолическое отношение в маточных артериях как в 22-27 недель беременности, так и в 33-36 недель было повышенным у пациенток 1 и 2 групп по сравнению с группой контроля (22-27 недель: $p_{1-к} < 0,001$; $p_{2-к} < 0,001$; 33-36 недель: $p_{1-к} < 0,001$; $p_{1,2} < 0,05$). Оценка параметров кровотока маточных артерий в 1 и 2 группах показала достоверное отличие значений СДО в 33-36 недель беременности ($p_{1-2} < 0,05$), подчеркивая более неблагоприятное состояние кровотока в этих сосудах у пациенток 1 группы. Повышение систолодиастолического отношения свидетельствовало о нарушении маточно-плацентарного кровотока IA степени и использовалось нами в качестве критерия для назначения лечебных мероприятий. Тенденция к повышению сосудистой резистентности в артерии пуповины плода у женщин 1 и 2 групп проявлялась со сроков 22-27 недель и была более выраженной у беременных 1 группы (22-27 недель беременности – ИР $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-к} < 0,001$; 33-36 недель – ИР $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-к} < 0,01$), свидетельствуя о нарушении плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке – IB степени. Таким образом, комплексная доплеровская оценка кровотока в маточных артериях

и артерии пуповины может рассматриваться как объективный показатель выраженности плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности. Изучение показателей коагуляционного звена гемостаза свидетельствовало о том, что у пациенток 1 и 2 групп в течение всей беременности происходило укорочение времени свертывания венозной крови, активированного времени рекальцификации, увеличивался протромбиновый индекс, возрастал уровень фибриногена. Это демонстрировало наличие гиперкоагуляционных сдвигов по внешнему и внутреннему путям свертывания, что при ускоренном тромбиновом времени указывало на развитие хронического синдрома внутрисосудистого свертывания и изменяло реологические свойства крови. Наблюдалась субкомпенсация антикоагулянтной системы, активность антитромбина III заметно снижалась.

ВЫВОДЫ

1. Риск прерывания беременности у женщин с СПКЯ в 9,175 раза больше, чем у женщин контрольной группы. У пациенток с беременностью, наступившей вследствие индукции овуляции клотрианизена-кломифена цитратом, риск прерывания выше в 2,028 раза по сравнению с группой женщин, беременность которых наступила в следствие ЭКО (ОР₁₋₂ 2,028, 95% ДИ 1,41-2,917; ОР_{1-к} 12,17, 95% ДИ 3,17-46,72; ОР_{2-к} 6,0, 95% ДИ 1,508-23,88; ОР_{1,2-к} 9,175, 95% ДИ 2,384-35,31).

2. Решение проблемы бесплодия при СПКЯ путем экстракорпорального оплодотворения представляется

более перспективным для вынашивания беременности в сравнении с зачатием в результате индукции овуляции клотрианизена-кломифена цитратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова И.В., Набиева П.А. Основные принципы диагностики и лечения синдрома гиперандрогении (обзор литературы). *Гинекология*. 2013;15(4):23-27.

2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565-4592.

3. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Dec;9(17):2995-3008.

4. RotterdamESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25.

5. Александрова Н.В. Состояние системы мать-плацента-плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2013.

6. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;1:68-74.

УДК: 618.36-002-07

КЛИНИЧЕСКИЕ, СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ В ПОСЛЕДЕ

Л. П. Перетятко, А. И. Малышкина, Т. В. Стороженко

Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20.

E-mail: peretiatko2011@yandex.ru

Ретроспективно проанализированы акушерский, гинекологический и соматический анамнезы 100 пациенток с острой плацентарной недостаточностью третьего триместра. Результаты сопоставлены со структурными изменениями в 100 последах с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, вызванной воспалением. Установлены клинические и общеморфологические факторы риска отслойки. На ультраструктурном уровне выявлены пусковой фактор и звенья морфогенеза острой плацентарной недостаточности при плацентите. Обосновано значение дефицита факторов роста, фибронектина, наряду с компенсаторным увеличением фактора Виллебранда в патогенезе отслойки при воспалении. Сопоставлены клиничко-морфологические изменения в последах с исходами для плода.

Ключевые слова: факторы риска, воспаление, плацентит, преждевременная отслойка, иммуногистохимия, электронная микроскопия, плацентарная недостаточность, морфогенез.

CLINICAL, STRUCTURAL, AND FUNCTIONAL ASPECTS OF ACUTE PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PLACENTAL INFLAMMATION

L. P. Peretyatko, A. I. Malysheva, T. V. Storozhenko

Laboratory of pathomorphology and electronic microscopy, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkova, Ministry of Health of Russian Federation

Obstetrical, gynaecological and somatic medical histories of 100 patients with acute placental insufficiency in the third trimester have been analysed retrospectively. The results have been related to the structural changes in 100 placentas with premature abruption of placenta in normal position due to the inflammation. Clinical and general morphological risk factors for the abruption of placenta have been established. At the ultra-structural level, the trigger factor and morphogenesis phases of the acute placental insufficiency in placentitis have been identified. The researchers have substantiated the role of the deficiency of growth factors, the fibronectin, along with compensatory growth of von Willebrand factor in the pathogenesis of the abruption in inflammation. The authors juxtaposed clinical morphological changes in placentas with the outcomes for the fetus.

Key words: risk factors, inflammation, placentitis, premature abruption, immunohistochemistry, electronic microscopy, placental insufficiency, morphogenesis.

Снижение материнской и перинатальной смерти является одной из сложных проблем в акушерстве. Наряду с эмболией околоплодными водами, эклампсией, преэклампсией, основными причинами гибели беременных являются кровотечения третьего триместра беременности и раннего послеродового периодов, включая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [1], которая встречается с частотой 20-45,1% [2, 3] и реализуется синдромом острой плацентарной недостаточности (ОПН). Согласно данным В.Н. Серова (2003), каждые 100-120 роды осложняются отслойкой.

Диагностика внезапно начинающейся в 40,0% случаев на 34-37-й неделях, в 40,0% – после 37 недели и в 20,0% случаев – до 32 недели [4] ПОНРП базируется на клинической картине с внезапным началом, локальными болями, гипертонусом матки и кровотечением [1]. Отслойка в 3 раза чаще

сопровождается геморрагическим шоком, острой плацентарной недостаточностью, увеличением в 1,5 раза антенатальной гибели, в 1,6 раз асфиксии и гибели новорожденных. У беременных пациенток кровотечение при ПОНРП приводит к почечной или дыхательной недостаточности, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрому), постгеморрагической анемии, резекции матки [5].

Несмотря на прогрессивное увеличение акушерских, соматических, социальных, гинекологических, материнских, плацентарных и плодовых факторов, предшествующих ПОНРП и приводящих к неблагоприятным исходам матери и/или плода/новорожденного, до настоящего времени не учитываются клиничко-морфологические связи, не установлены факторы риска и не изучен морфогенез ОПН, реализующейся преждевременной отслойкой при воспалении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из историй родов выкопированы социальные, анамnestические и клинические параметры у 50 пациенток с неосложнённым течением беременности и у 100 – осложненным ПОНРП на фоне воспаления. Проведены анализ и сопоставление ретроспективных сведений, особенностей течения беременности, родов и их исходов, соматической патологии с морфологическими изменениями в последах. ПОНРП подтверждена, наряду с характерной клинической картиной, ультразвуковым исследованием.

Последы исследованы комплексом морфологических методик, включающих органомерию, гистометрию, обзорные и элективные окраски, согласно изложенным в руководстве [6]. В мазках-отпечатках методом непрямой (вирус простого герпеса 2, цитомегаловирус) и прямой иммунофлюоресценции (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) диагностировали возбудителей. Дополнительно осуществляли иммуногистохимию (VEGF-A, TGF- β 2, VWF, CD 68, FN) и трансмиссионную электронную микроскопию. Исследовано 50 последов группы сравнения и 100 органов основной группы. Согласно методу целенаправленного отбора, на втором этапе, учитывая преобладание плацент с воспалением (43%), высокий риск ПОНРП при инфицировании (1,9) и недостаточную изученность морфогенеза отслойки при плацентите, всесторонне изучены последы с воспалением. Для гистометрии использован модифицированный базовый метод Г.Г. Автандилова [7] и автоматизированная программа «Видео Тест – Мастер Морфология 4,0 (VT4)».

В обзорных препаратах оценивали соответствие структуры органа сроку гестации, расстройств материнского и плодового кровообращения, нарушения созревания хориона, этиологию, локализацию, распространенность воспаления, адаптивные и компенсаторные процессы, оценка сформированности и распространенности которых позволяла обосновать стадии плацентарной недостаточности.

Структуру ворсинчатого хориона и материнской части плацент в зоне отслойки изучали в ЭВМ-100 АК. Объекты фиксировали, обезвоживали и заключали в смесь эпоксидных смол фирмы «Fluka» (Швейцария), согласно известной методике. Приготовленные на ультрамикротоме УМТП-7 полутонкие и ультратонкие срезы контрастировали в приготовленном 3%-ном растворе уранилацетата на 100% метиловом спирте с добавлением цитрата свинца, изучали и фотографировали в трансмиссионном электронном микроскопе. В полутонких срезах элиминировали смолы, затем окрашивали их метиленовым синим – азуром II – основным фуксином, и заключали в балъзам. Фотосъёмку с полутонких срезов осуществляли на микроскопе Axiostar Plus фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с использованием цифровой фотокамеры Baumer optronic CX 0,5 с.

Для осуществления иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные мышинные антитела к VEGF-A (клон VG1, «Dako», рабочее разведение 1:50, Германия), моноклональные мышинные антитела класса IgG1 к фактору VIII (клон F8/86, «Dako», в разведении 1:40), поликлональные кроличьи антитела к TGF- β 2 (клон V, «Santa Cruz Biotechnology», рабочее разведение 1:200), моноклональные мышинные антитела к человеческому CD68 (клон PG – M1, «Dako», рабочее разведение 1:50), поликлональные кроличьи антитела к человеческому FN («Daco» Cytomation, рабочее разведение 1:400).

Экспрессию факторов оценивали в микроскопе «Micros MS-300 (XP)» (Австрия) полуколичественным способом в баллах: 0 – отрицательный результат, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – максимальное окрашивание структур. Результаты иммуногистохимической реакции оценивали в 10 полях зрения микроскопа при увеличении $\times 400$, в 100 клетках в препарате. Индекс экспрессии (ИЭ) факторов рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЭ} = \sum \frac{P(i) \times i}{100},$$

где ИЭ – индекс экспрессии; i – показатель интенсивности окрашивания, полученный путем сложения показателей интенсивности окрашивания в баллах (от 0 до 3); $P(i)$ – процент позитивно окрашенных структур.

Площадь FN оценивали в 5 полях зрения и рассчитывали по формуле $S = Pd^2/4$, где $P=3,14$.

Полученные параметры статистически обработаны и оценены по t -критерию Стьюдента ($M \pm m$) и непараметрическому U – критерию Вилкоксона-Манна-Уитни со статистически значимым уровнем различий $p < 0,05$. Для градации факторов риска ПОНРП рассчитан относительный риск (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ-95%). При статистическом анализе использован пакет лицензионных компьютерных программ «Statistica 6.0», «Microsoft Office-2007».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины исследуемых групп сопоставимы по возрасту, за исключением достоверных отличий в возрастной категории 21-30 лет. Соотношение в основной группе первородящих и повторнородящих, составившее 43% и 57%, противоположно таковым в группе сравнения равным 76% и 24% соответственно ($p < 0,001$).

Из анамнеза пациенток с отслойкой достоверно чаще выявлены хронический кольпит (30%; $p < 0,01$), эктопия эпителия шейки матки (38%; $p < 0,0001$), вирусные и инфекционные заболевания в период беременности ($p < 0,05$), увеличение медицинских ($p < 0,0001$) и самопроизвольных абортов ($p < 0,05$).

Беременность 29 пациенток протекала на фоне миом матки (5), привычного невынашивания (3),

бесплодия (3), гипоталамического (3) и гирсутного (2) синдромов. Женщины основной группы (2) прооперированы по поводу внематочной беременности и тубоовариального образования. Кесарево сечение по поводу отслойки достигает 100%.

К особенностям течения беременности и родов у женщин с ПОНРП следует отнести достоверное увеличение: вирусно-бактериального и/или бактериального плацентита (43%; $p < 0,0001$; ОР 1,877), преэклампсии (38%; $p < 0,0001$; ОР 1,776) и артериальной гипертензии 1-2 степени (37%; $p < 0,001$; ОР 1,546). Статистически достоверно увеличение анемии 1-2 степени (26%; $p < 0,001$) и пиелонефрита в стадии обострения (16%; $p < 0,05$). Беременность пациенток с ОПН завершилась в 100% случаев ($p < 0,0000001$) операцией кесарево сечение, в 82% – преждевременными и в 18% – своевременными родами. У беременных группы сравнения роды в 38-40 недель произошли у 46 пациенток. В 4 случаях при клинически узком тазе, острой гипоксии плода и дискоординации родовой деятельности роды завершены операцией кесарево сечение.

В 49% случаев ПОНРП сопровождалась родовым кровотечением, с кровопотерей от 100 мл до 2400 мл и с развитием в 5% случаев матки Куелера. Остановку кровотечения осуществляли путем лигирования внутренних подвздошных артерий с экстирпацией матки без придатков в 4% и ампутацией – в 1% случаев.

ПОНРП в 8 случаях завершилась антенатальной ($p < 0,01$), в 2 – интранатальной гибелью плодов, один новорожденный погиб постнатально. У 17 недоношенных новорожденных постнатально развился ДВС-синдром, реализовавшийся в 8 случаях кровоизлияниями в желудочки, в 9 – легочным и/или желудочным кровотечением. Из 89 живорожденных, у 47 (52,8%; $p < 0,0001$) диагностирована задержка роста плода.

Плаценты с ОПН – со статистически значимым снижением массы ($p < 0,01$), объема ($p < 0,05$) и площади материнской поверхности ($p < 0,01$). Соотношение степеней гипоплазии плацент (83%) составило: 33% (III степень), 30% (II степень) и 20% (I степень) с уменьшением площади материнской поверхности в 40% плацент менее 200 см². Нормотрофичные, соответствующие сроку гестации плаценты составили всего лишь 2%.

Из общепатологических процессов в последах с ПОНРП преобладающим является воспаление, вызванное различными сочетаниями вируса простого герпеса 2, цитомегаловируса, *M. hominis* и *U. urealyticum*. В 80% плацент с отслойкой диагностирован базальный децидуит ($p < 0,0001$), в 55% – плацентарный амниохорионит ($p < 0,0001$), в 54,5% – интервиллузит ($p < 0,001$), в 26% – виллузит ($p < 0,0001$). Статистически достоверно увеличено генерализованное воспаление с развитием панвакули-

та и эндомезоартериита – в 37,5% ($p < 0,0001$), эндо- и мезоартериита – в 23,0% случаев. В 50,4% случаях ПОНРП предшествовали суббазальные апоплексии ($p < 0,001$), в 29,6% – нодулярная ишемия ($p < 0,0001$), в 20,0% – субамниальные гематомы, в 12% ($p < 0,05$) – хронические геморрагические инфаркты.

В 26% плацент с ОПН диагностирован диссоциированный вариант нарушения созревания ворсин в котиледонах, сочетающийся с очаговой гипо- или аплазией мышечного и соединительнотканного компонентов в сосудах, составляющих основу сосудистых мальформаций, типичных для недифференцированной дисплазии соединительной ткани (15%), в 9% – вариант незрелых промежуточных ворсин и 2% случаев – поствоспалительный склероз стромы ворсин.

При отслойке нарушается формирование адаптивных и компенсаторных процессов с гипоплазией синцитиальных почек (54%), синцитио-капиллярных мембран (12%; $p < 0,0001$), терминальных ворсин (16%; $p < 0,0003$) и капилляров в них (11%; $p < 0,05$). Соотношение деструктивных, воспалительных, реологических нарушений к процессам адаптации и компенсации в последах позволяет в 55% диагностировать прогрессирующую ОПН на фоне субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности и в 45% – ОПН.

Сопоставление площади ПОНРП с исходами для плода показало, что гигантские отслойки (площадью до 195,0 см² и более (21%)) приводят к гибели плода. Крупноочаговые отслойки (площадью до 50,0 см² (14%)) сопровождаются развитием ДВС-синдрома и его осложнениями, среднеочаговые (площадью до 30,0 см² (36%)) – сочетанием ДВС с задержкой роста плода и мелкоочаговые (площадью до 10 см² (27%)) – гипоксией плода.

Достоверное снижение индекса экспрессии (ИЭ) VEGF-A в структурах плаценты при ОПН ($p < 0,0001$) обусловлено уменьшением растворимых форм фактора при кровотечении, связыванием и нейтрализацией циркулирующих цитокинов растворимыми рецепторами VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Уменьшение экспрессии TGF- β_2 в структурах плаценты при ПОНРП ($p < 0,001$) связано с деструкцией инвазивного цитотрофобласта (ЦТБ) в базальной пластинке и недостаточной инвазией ЦТБ с нарушением ремоделирования маточно-плацентарных артерий.

При ПОНРП в эндотелии статистически достоверно ($p < 0,0001$) увеличивается экспрессия VWF, участвующего в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе. Вероятно, компенсаторно, в ответ на нарушение кровообращения увеличивается одновременно и синтез, и выброс VWF из депо – телец Вейбла-Палада.

Закономерным при воспалении и ОПН в плацентах является достоверное повышение экспрессии

CD68 в макрофагах, находящихся в воспалительном инфильтрате. Активация синтеза CD68 макрофагами приводит к отслойке за счет усиленного синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов к тромбообразованию [8].

В материнской части плаценты при ПОНРП уменьшается ($p < 0,0001$) площадь нерастворимого FN до $0,154 \pm 0,01$ мм², обусловленного изменением толщины, деструкцией клеток и замещением зон некроза фибрином.

Расширено представление [4] и прослежена последовательность структурных изменений микроворсин от гиперплазии до некроза, с отторжением частиц в межворсинчатое пространство и оголением ворсин. В оголенном синцитии нарушается выведение синтезируемых субстратов, которое сопровождается дилатацией и вакуолизацией цистерн гладкого эндоплазматического ретикулума, активацией лизосом, деструкцией мембран, пикнозом и лизисом ядер. Активируются тромбоциты в зонах алопечий, появляются лейкоциты, эритроциты и фибрин, т.е. формируется тромбоз межворсинчатого пространства.

В базальной децидуальной оболочке происходят предшествующие ПОНРП ультраструктурные изменения децидуальных клеток, ЦТБ и межклеточного матрикса. Воспаление в базальной пластинке сопровождается не только деструкцией десмосом и разобщением межклеточных контактов, но и фрагментацией клеточных органелл и цитомембран, а также карио- и плазморексисом с образованием некротического детрита. По мере элиминации детрита межклеточные пространства замещаются фибрином и соединительной тканью. В зонах некроза и элиминации детрита при воспалении последовательно формируются диапедезные – очаговые – расслаивающие кровоизлияния, с образованием массивных интердецидуальных, суббазальных и ретроплацентарных гематом.

Совокупность морфологических изменений в плацентах при ПОНРП с воспалением позволила обосновать морфогенез отслойки, включающей деструкцию структур трофобласта с последующим дисбалансом свёртывающей и противосвёртывающей систем, нарушения маточного и плацентарного кровообращения, предшествующие и/или сопровождающие отслойку, снижение экспрессии факторов роста и площади FN с увеличением ИЭ фактора VWF, а также структурные изменения в материнской части плаценты, непосредственно участвующей в отслойке.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска ОПН являются: возраст женщины 21-30 лет (ОР 1,5), плацентит (ОР 1,8), преэклампсия (ОР 1,8), артериальная гипертензия (ОР 1,7), перенесенные острые респираторные вирусные

заболевания при беременности (ОР 1,5), кольпит (ОР 1,6), эктопия шеечного эпителия (ОР 1,7), медицинские (ОР 1,7) и самопроизвольные аборт (ОР 1,3).

2. Отслойка при плацентитах, сопровождается развитием клинко-морфологического синдрома ОПН, проявляющимся функциональными и структурными изменениями: деструкция, некроз, геморегические нарушения.

3. Риск ПОНРП увеличивается при базальном децидуите в 2,7 раза, плацентарном амниохорионите – в 2,0 раза, виллузите – в 1,6 раза, при нарушении формирования синцитио-капиллярных мембран – в 4,5 и гипоплазии терминальных ворсин – в 4,2 раза.

4. В морфогенезе отслойки при плацентитах основную роль играют деструкция десмосом и разобщение децидуальных клеток, некроз и фрагментация цитомембран и органелл, замещение зон некроза фибрином, повышение проницаемости сосудов с прогрессированием расслаивающих кровоизлияний в базальной пластинке. Пусковым фактором отслойки при воспалении являются изменения ультраструктур в ворсинчатом хорионе: деструкция микровилл, оголение поверхности синцитиотрофобласта, отторжение и циркуляция некротизированных микроворсин в материнском кровотоке, деструкция органелл синцитиотрофобласта.

5. Дефицит факторов роста с достоверным снижением индексов экспрессии VEGF-A, TGF-β2 и фибронектина в структурах плаценты на фоне компенсаторного увеличения VWF, CD68 в макрофагах при плацентите способствует реализации ПОНРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайнулина М.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург; 2006.
2. Зильбер М.Ю. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с острой плацентарной недостаточностью в третьем триместре гестации. *Уральский медицинский журнал*. 2011;4:61-67.
3. Серов В.Н. Критические состояния в акушерстве. М.: Медиздат; 2003.
4. Милованов А.П. Анализ причин материнской смертности. М.: МВД; 2008.
5. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром ДВС в акушерской практике. М.: Тиада-Х; 2002.
6. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: руководство. М.: Медицина; 1996.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина; 1990.
8. Барсук А.В. Особенности экспрессии CD68 в тканевом воспалительном инфильтрате поджелудочной железы при остром панкреатите. *Успехи современного естествознания*. 2013;2:106.

УДК: 616.13.14:5727

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

В. В. Рыжков¹, Т. И. Деревянко², Г. Г. Анташян¹, Е. Н. Колтунов¹, О. Р. Контлокова¹, Э. В. Рыжкова³, И. К. Альмова¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии, ²кафедра урологии, детской урологии, андрологии с курсом рентгенологии факультета последипломного и дополнительного образования, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая консультативно-диагностическая поликлиника» города Ставрополя

Адрес переписки: 355000, г. Ставрополь, ул. Ленина, 187.

E-mail: stavrisk@yandex.ru

Цель нашего исследования состояла в повышении эффективности лечения впервые возникших острых воспалительных заболеваний матки и ее придатков, снижении рецидивирующих и хронических форм воспалительных заболеваний, предупреждении нейроэндокринных расстройств при этой патологии.

Проведено обследование и лечение 106 больных первично острым воспалением матки и ее придатков. Все обследованные были соматически здоровы в возрасте от 18 до 38 лет. Помимо традиционных методов обследования проводились исследования содержания в плазме крови гормонов гипофиза – лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и аденокортикотропного гормонов; яичников – эстрадиола и прогестерона; надпочечников – кортизола методом иммуноферментного анализа. Морфофункциональные изменения в гипофизе, яичниках и надпочечниках в процессе индуцированного воспаления в матке изучали экспериментально. Использовали 44 половозрелых самки морских свинок. У 30 из них вызывали экспериментальный острый эндомиометрит путем введения чистой культуры золотистого стафилококка в правый рог матки, 14 были контрольными. Срезы гипофиза, яичников и надпочечников окрашивались гематоксилином-эозином, подвергались гистохимической обработке методом альциановый синий – ШИК-оранж Ж.

В процессе острого воспаления в матке возникали дисфункциональные нарушения в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах, которые носили стойкий характер и зависели от степени тяжести процесса. Полученные клинико-лабораторные данные коррелировали с морфологическими изменениями в гипофизе, яичниках и надпочечниках в процессе острого экспериментального эндомиометрита у лабораторных животных. В начале острой стадии воспаления в указанных эндокринных органах преобладали «реактивные» изменения, которые к концу воспалительной реакции приобретали дистрофический характер. Дано патогенетическое обоснование использования адаптогенов и синтетических монофазных низко дозированных эстроген-гестагеновых препаратов в комплексном лечении больных.

Предложенная тактика лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями матки и ее придатков позволила существенно повысить эффективность проводимой терапии, снизить на 15% показатели рецидивирующих и хронических форм воспалительных процессов органов малого таза женщины.

Ключевые слова: острый эндомиометрит, гипофизарно-яичниково-надпочечниковые взаимоотношения, экспериментальный эндомиометрит, морфофункциональные нарушения, адаптогены, синтетические прогестины.

CLINICO-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE INFLAMMATORY DISEASES OF UTERUS AND ADNEXA

V. V. Ryzhkov¹, T. I. Derevyanko², G. G. Antashyan¹, E. N. Koltunov¹, O. R. Kontloкова¹, E. V. Ryzhkova³, I. K. Al'mova¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Urology, Pediatric Urology, Andrology with the course of radiology, Faculty of postgraduate and additional education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

³Municipal Clinical consultative-diagnostic polyclinic, Stavropol

The aim of our study was to increase the effectiveness of the treatment for the first time encountered acute inflammatory diseases of the uterus and adnexa, reducing recurrent and chronic forms of inflammatory diseases, neuro-endocrine disorders in this pathology.

The survey and treatment of 106 patients with primary acute inflammation of the uterus and adnexa were studied. All surveyed were somatic healthy aged 18 to 38 years. In addition to the traditional survey methods research content in plasma pituitary hormones – luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone; the ovary is estradiol and progesterone; the adrenal gland is cortisol. Morphofunctional changes in the pituitary gland, ovaries and adrenal glands during induced inflammation in

uterus studied experimentally. Used 44 mature female guinea pigs. 30 of them have caused acute experimental endomyometritis, by introducing the pure culture of *Staphylococcus aureus* in the right Horn of the uterus, 14, were monitoring. Slices of pituitary, ovaries and adrenal glands were stained with hematoxiline-eosin, subjected to processing method of alcian blue-chic Orange J.

In the process of acute inflammation in uterus arose dysfunctional disorders in pituitary-ovarian and pituitary-adrenal systems which were persistent nature and depended on the severity of the process. Clinical and laboratory data obtained correlated with morphological changes in the pituitary gland, ovaries and adrenal glands during acute experimental inflammation in uterus in laboratory animals. At the beginning of the acute phase of inflammation, endocrine organs, dominated by «Jet» changes that by the end of the inflammatory reaction acquired Dystrophic nature. Given pathogenetic substantiation of using adaptogens and synthetic monophasic low metered-dose estrogen-progesterone drugs in complex treatment of the patients.

The proposed treatment in patients with acute inflammatory diseases of the uterus and adnexa has significantly improve the effectiveness of the therapy, reduce by 15% rates of recurrent and chronic forms of inflammatory processes in the female pelvic organs.

Key words: acute endomyometritis, pituitary-ovarian-adrenal gland relationship, experimental endomyometritis, morphofunctional disorders, adaptogens, synthetic progestins.

Острые воспалительные заболевания матки и ее придатков являются одними из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, которые приводят к временной, а иногда и стойкой утрате трудоспособности у молодых женщин. Снижение адаптационно-защитных сил организма, развитие воспалительных заболеваний после различных внутриматочных вмешательств, смешанный характер инфицирования определяют частое возникновение рецидивов [1–3]. Вовлечение в патологический процесс нейроэндокринной, иммунной и других систем приводит к формированию патологической системы регуляции, нарушению адаптации и специфических функций женского организма [4–6]. Можно думать, что по этим причинам лечение острых воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщины оказывается недостаточно эффективным.

Цель нашего исследования состояла в повышении эффективности лечения впервые возникших острых воспалительных заболеваний матки и ее придатков, снижении рецидивирующих и хронических форм воспалительных заболеваний, предупреждении нейроэндокринных расстройств при этой патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 106 больных первично острым воспалением матки и ее придатков. Все обследованные были соматически здоровы в возрасте от 18 до 38 лет. Помимо традиционных методов обследования проводились исследования содержания в плазме крови гормонов гипофиза – лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и адренокортикотропного гормонов (АКТГ); яичников – эстрадиола и прогестерона; надпочечников – кортизола методом иммуноферментного анализа. Кровь для исследований брали ежедневно натощак в одни и те же утренние часы, центрифугировали, отбирали плазму, которую хранили в холодильнике при температуре -20°C не более 2-х недель. Диагноз острого

воспаления матки и ее придатков устанавливали на основании минимальных, дополнительных и доказательных критериев патологического процесса. В диагностике использовались данные вагинального осмотра, ультразвукового исследования, лапаро- и гистероскопия, компьютерная и магнитно-ядерная томография, бактериологические, а также патогистологические исследования материала из полости матки.

Морфофункциональные изменения в гипофизе, яичниках и надпочечниках в процессе индуцированного воспаления в матке изучали экспериментально. Использовали 44 половозрелых самки морских свинок. У 30 из них вызывали экспериментальный острый эндомиометрит путем введения чистой культуры золотистого стафилококка в правый рог матки, 14 были контрольными. Животных усыпляли на 3-е, 6-е и 12-е сутки эксперимента, что соответствовало острой, началу и концу подострой стадиям воспалительной реакции в матке. Срезы гипофиза, яичников и надпочечников окрашивались гематоксилином-эозином, подвергались гистохимической обработке методом альциановый синий – ШИК-оранж Ж. Гистологические препараты изучались в световом микроскопе Микмед-5, с увеличением 20, 40 и 90 крат. Микрофотосъемка осуществлялась с помощью цифровой фотокамеры Canon. Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства женщин (75,5%) начало заболевания было острым с ярко выраженной общей и очаговой симптоматикой, при этом тяжелое и среднетяжелое течение воспалительного процесса отмечено у 80 пациенток (75,5%), легкое – у 26 (24,5%). Патологическая микрофлора высевалась у 84,9% больных, причем у каждой третьей определялись микробные ассоциации. Среди факторов, способствующих возникновению воспалительного

заболевания, видное место занимали аборт и другие внутриматочные вмешательства, применение внутриматочных контрацептивных средств, частая смена половых партнеров. Клинические проявления нарушений менструальной функции имели 65,1% больных. Наиболее часто встречалась гиперполименорея (46,2%).

Результаты работы показали, что у 73,6% больных имели место нарушения в системе гипофиз – яичники и у 84,9% – в системе гипофиз – кора надпочечников. У 30 больных с тяжелым течением воспалительного заболевания гормональные нарушения выявлены в 97% случаев. В острой стадии процесса у них отмечалось угнетение гонадотропной функции гипофиза и яичников (65%). Вместе с тем, резко возрастала адренокортикотропная функция гипофиза и глюкокортикоидная активность коры надпочечников. У 76 больных со среднетяжелым и легким течением воспалительного процесса отмечали повышение гонадотропной активности гипофиза при одновременном снижении функции яичников. Наблюдалось увеличение активности гипофизарно-надпочечниковой системы (82%). Корреляционный анализ показал, что с увеличением тяжести воспалительного процесса зарегистрировано достоверное увеличение содержания АКТГ ($r=0,865\pm 0,183$) и кортизола ($r=0,860\pm 0,181$), а также ЛГ ($r=0,653\pm 0,168$). Концентрации эстрадиола ($r=0,667\pm 0,163$) и прогестерона ($r=0,633\pm 0,174$) достоверно снижались. У лиц с рецидивом воспалительного заболевания (16 человек) уровень ЛГ составил $36,5\pm 5,6$ ед/л, в группе без рецидива – $23,5\pm 3,4$ ед/л ($p\leq 0,05$). Уровень ФСГ – $12,1\pm 1,6$ ед/л и $6,6\pm 0,6$ ед/л соответственно ($p\leq 0,01$). Содержание АКТГ в группе с рецидивом воспаления – $96\pm 4,4$ нг/л против $71,6\pm 3,5$ нг/л в группе сравнения. Уровень кортизола соответственно составил $867,7\pm 17,9$ нм/л против $450,4\pm 15,0$ нм/л ($p\leq 0,01$). Содержание эстрадиола в группе с рецидивом воспалительного заболевания – $85,9\pm 5,2$ нг/л против $135,5\pm 7,6$ нг/л в группе без рецидива за-

болевания. Концентрация прогестерона – $12,0\pm 1,3$ нм/л и $20,8\pm 1,5$ нм/л соответственно ($p\leq 0,01$). Полученные клиничко-лабораторные данные коррелировали с морфологическими изменениями в гипофизе, яичниках и надпочечниках в процессе острого экспериментального эндометрита у лабораторных животных. В начале острой стадии воспаления в указанных эндокринных органах преобладали «реактивные» изменения, которые к концу воспалительной реакции приобретали дистрофический характер (рис. 1–3). Так, в аденогипофизе к 3-м суткам воспаления увеличиваются размеры клеток и ядер базофилов. Отмечается усиление процессов как накопления, так и выброса секрета гонадотропина. Появляются активные адренокортикотропоциты. Происходит увеличение размеров кровеносных капилляров, появляются в значительном количестве фигуры митозов. В яичниках отмечается расширение капилляров, обнаруживаются желтые тела в стадии железистого метаморфоза. Вместе с тем, обнаруживаются в большом количестве атретические фолликулы. В клетках коры надпочечников усиливаются процессы синтеза и секреции глюкокортикоидов. В кортикоцитах пучковой и сетчатой зон усиливается гиперхроматоз ядер и оксифильная окраска цитоплазм. Увеличивается площадь соприкосновения коркового и мозгового вещества, расширяются кровеносные капилляры. К концу острой стадии экспериментального эндометрита в гипофизах происходит массовая дегрануляция базофильных клеток, становятся заметными изменения дистрофического характера. Наблюдается картина функционального истощения базофилов. Исчезают фигуры митозов, отчетливо проявляются нарушения микроциркуляции. Наблюдается отек соединительной ткани. В яичниках отмечается обратное развитие желтых тел, гибель части фолликулов, микроциркуляторные расстройства. В коре надпочечников наблюдается истончение клубочковой зоны, массовая дегрануляция кортикоцитов, дезинтеграция клеток пучковой и сетчатой зон, микроинфаркты.

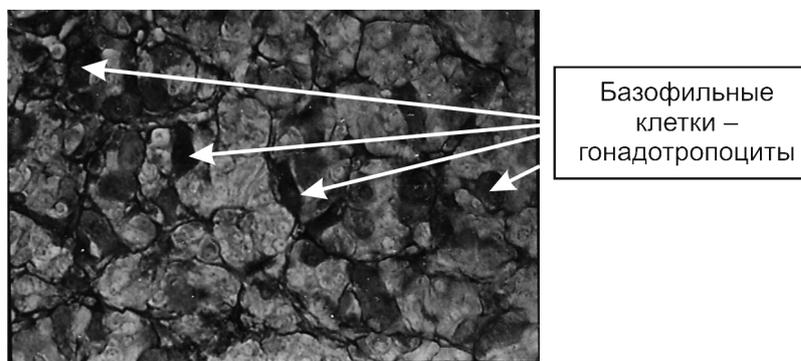
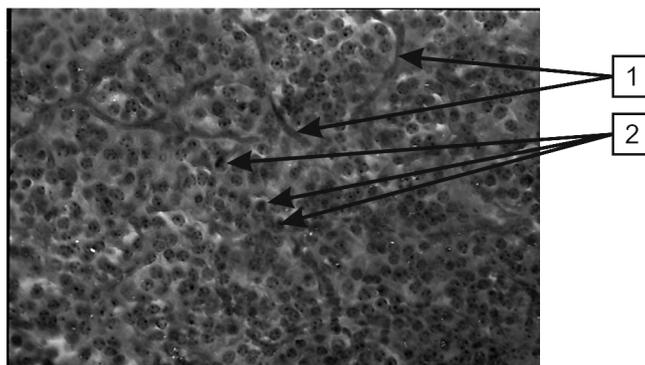


Рис. 1. Аденогипофиз. 3 сутки воспаления. Базофилы (объяснение в тексте).



**Рис. 2. Аденогипофиз. 3 сутки воспаления. Реактивные изменения (объяснения в тексте).
1 – расширенные капилляры. 2 – фигуры митозов.**

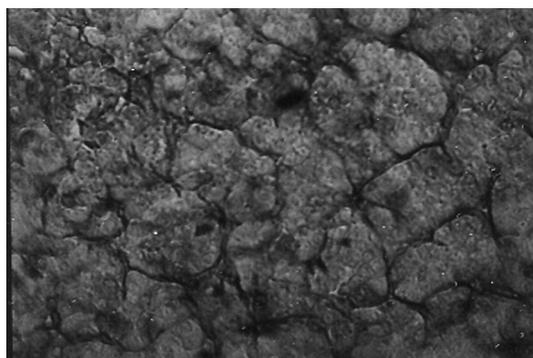


Рис. 3. Гипофиз. 6 сутки воспаления. Дегрануляция базофилов (объяснения в тексте).

Лечение пациенток включало санацию очага инфекции – матки (удаление инфицированных тканей плодного яйца, внутриматочных контрацептивов), назначение полиантибактериальной терапии ступенчатым методом с учетом характера микрофлоры, инфузионной терапии, адаптогенов, физиотерапии, пробиотиков с последующей санаторно-курортной реабилитацией в условиях специализированного санатория г. Пятигорска. С целью коррекции специфических нейроэндокринных нарушений назначали монофазные низкодозированные синтетические эстроген-гестагеновые препараты в течение 3-х месяцев в контрацептивном режиме. Патогенетическое обоснование назначения адаптогенов и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков базировалось на полученных результатах гормональных и морфологических исследований, доказывающих наличие нарушений в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах. Более того, использование КОК после перенесенного воспалительного процесса во внутренних половых органах женщины являлось эффективной мерой профилактики рецидива заболевания и позволяло осуществлять планирование последующей беременности. Полученные результаты не противоречат данным литературы [1–5, 7, 8]. Проведенное лечение оказалось эффектив-

ным у 85% больных. У 15% возникли рецидивы, что потребовало назначения дополнительного лечения с положительным эффектом.

Таким образом, острые воспалительные заболевания матки и ее придатков обусловлены абортами и другими внутриматочными вмешательствами, частой сменой половых партнеров. В процессе острого воспаления в матке возникают нарушения в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах, которые носят стойкий характер, коррелируют со степенью тяжести процесса и требуют коррекции путем назначения адаптогенов в стационаре и синтетических монофазных низкодозированных эстроген-гестагеновых препаратов в условиях санатория и женской консультации. Активная тактика лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями матки и ее придатков способствует существенно повысить эффективность проводимой терапии, снизить на 15% показатели рецидивирующих и хронических форм воспалительных процессов органов малого таза женщины.

ВЫВОДЫ

1. Острые воспалительные заболевания матки и ее придатков обусловлены различными внутриматочными вмешательствами, а также частой сменой половых партнеров. Смешанный характер инфицирования на фоне иммунодефицита и вторичных специфических нейроэндокринных расстройств

определяют их тяжелое течение, требующее комплексных подходов к лечебным и реабилитационным мероприятиям.

2. В процессе воспалительной реакции формируется патологическая система регуляции в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах, диктующая необходимость назначения пациенткам адаптогенов и синтетических эстроген-гестагеновых препаратов.

3. Глубина нейроэндокринных и морфофункциональных расстройств при острых воспалительных заболеваниях внутренних половых органов женщины пропорциональна тяжести воспалительного процесса.

4. Активная тактика ведения больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, соблюдение принципов этапности оказания помощи способствует повышению эффективности проводимой терапии, восстановлению менструальной и генеративной функций женского организма. Немаловажная роль отводится санаторно-курортной реабилитации больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

2. Дервянко Т.И., Рыжков В.В. Вирусные инфекции: вирус папилломы человека и генитальный герпес 1-го и 2-го типов как причина

хронического рецидивирующего цистита с выраженным дизурическим синдромом у женщин с гипоспадией и гипермобильностью уретры. *Урология*. 2015;4:29-32.

3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: МЕД-пресс; 2006.

4. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

5. Рыжков В.В., Елисеева М.Ю. Патогенетическое обоснование применения КОК при остром воспалении гениталий. *Русский медицинский журнал*. 2008;7:5-8.

6. Тихомиров А.Л. Рациональная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*. 2014;16(1):115-118.

7. Волчегорский И.А., Правдин Е.В., Узлова Т.В. Особенности инфекционно-воспалительного процесса при обострениях хронического эндометрита/сальпингоофорита в зависимости от ранее перенесенных инфекций, передаваемых половым путем. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(6):75-79.

8. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(4):23-28.

УДК: 618.179

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ (*ORTHILIA SECUNDA* (L.) HOUSE) В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

О. А. Скоропацкая, Н. И. Фадеева, Т. С. Таранина, Т. А. Болгова, О. А. Бельницкая

Кафедра акушерства и гинекологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

Проведена клиническая и параклиническая оценка эффективности терапии водным экстрактом ортилии однобокой хронического эндометрита у 20 пациенток, планирующих беременность. Установлено, что в результате лечения значительно снижается частота опсоменореи (40% и 0; $p < 0,05$), межменструальных кровомазаний (30% и 0; $p < 0,05$) и М-эхо < 10 мм (35% и 5%; $p < 0,05$) на фоне достоверного возрастания среднего уровня эстрадиола в сыворотке крови ($252,77 \pm 7,34$ и $439,22 \pm 10,43$; $p < 0,05$). Значимо уменьшается частота лейкоцитарной и плазматической (100% и 20%; $p < 0,05$) инфильтрации и количества CD56+ ($26,88 \pm 3,6$ и $9,55 \pm 0,32$; $p < 0,05$), CD16+ ($17,3 \pm 2,43$ и $9,11 \pm 0,18$; $p < 0,05$) и HLA-DRII+ ($19,55 \pm 4,23$ и $9,88 \pm 2,3$; $p < 0,05$) в поле зрения при гистохимической оценке эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House).

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF AQUEOUS EXTRACT OF ORTILIYA LOPSIDED (*ORTHILIA SECUNDA* (L.) HOUSE) FOR TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS

O. A. Skoropatskaya, N. I. Fadeeva, T. S. Taranina, T. A. Bolgova, O. A. Belnitskaya

Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

Clinical and paraclinical evaluation of effectiveness of therapy aqueous extract of ortiliya lopsided for chronic endometritis in 20 patients planning pregnancy was done. It was founded that the treatment significantly reduces the frequency of opalneria (40% and 0; $p < 0.05$), intermenstrual of blood spotting (30% and 0; $p < 0.05$) and m-echo < 10 mm (35% and 5%; $p < 0.05$) on the background of reliable increase of the average level of estradiol in the serum ($252,77 \pm 7,34$ and $439,22 \pm 10,43$; $p < 0.05$). Significantly reduced the frequency of leukocyte and plasma (100% and 20%; $p < 0.05$) infiltration and the number of CD 56+ ($26,88 \pm 3,6$ and $9,55 \pm 0,3$; $p < 0.05$), CD 16+ ($17,3 \pm 2,43$ and $9,11 \pm 0,18$; $p < 0.05$) and HLA-DRII+ ($19,55 \pm 4,23$ and $9,88 \pm 2,3$; $p < 0.05$) in the field of vision of the histological evaluation of the endometrium.

Key words: chronic endometritis, treatment of experimental endometriosis in rats, ortiliya sided (*Orthilia secunda* (L.) House).

Фитотерапия многие столетия широко использовалась для лечения воспалительных заболеваний гениталий и восстановления фертильности. Наиболее известной в народной медицине, как эффективное средство для лечения женского бесплодия, является ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House) [1, 2].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности терапии водным экстрактом ортилии однобокой хронического эндометрита у пациенток, планирующих беременность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное клиническое наблюдение 20 пациенток с верифицированным хроническим эндометритом (эхоскопически и гистологически), планирующих беременность. Критерии исключения: а) бесплодие в браке; б) пролиферативные процессы в органах репродукции (миома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия); в) соматические заболевания с клиническими проявлениями; г) возраст более 35 лет. Пациенткам при включении в исследование были проведены общеклиническое и клиническое обследования; выполнены лабораторные тесты:

клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой; мазок из цервикального канала и влагалища на степень чистоты и флору; посев на условно-патогенную флору (Фемофлор – 17 показателей), выявление инфекций, передаваемых половым путём, в соскобах из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции. Всем пациенткам дважды – до начала и после окончания лечения – были выполнены: определение в сыворотке крови гормонов (эстрадиол, эстриол, прогестерон, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭАС), тестостерон, 17-оксипрогестерона капронат (17-ОПК), кортизол), ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием (УЗИ с ЦДК) матки и придатков на 21-23 день цикла, а также пайпель-биопсия эндометрия на 5-7 день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Гистологическое исследование эндометрия проведено по стандартной методике окраски гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной и соавт. Оценивалось количество естественных киллеров CD56+, CD16+ и лимфоцитов,

экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+II класса [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании у всех пациенток был выявлен хронический эндометрит, подтвержденный гистологически (пайпель-биопсия на 5-7 день цикла, стандартная методика окраски гематоксилин-эозином) [2, 4]. Морфологическая верификация хронического эндометрита в исследовании основывалась на наличии воспалительных инфильтратов, плазматических клеток, очагового фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия. При морфологическом исследовании у всех пациенток найдены воспалительные инфильтраты: диффузные – в 40% и очаговые – в 60% случаев. Также при исследовании были обнаружены плазматические клетки (100%) и очаговый фиброз стромы (50%). Иммуногистохимическое исследование у всех пациенток выявило повышение естественных киллеров (CD56+, CD16+) и лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+II класса. Это характерно для хронического эндометрита вне обострения и исключает острый эндометрит [3]. О наличии аутоиммунного характера хронического эндометрита в 30% случаев свидетельствовала высокая частота (от 25 до 60) выявления лимфоцитов CD56+ в поле зрения [3].

Все пациентки имели отягощенные гинекологический и/или акушерский анамнезы. В 65% случаев острые эндометриты отмечались: после родов (30%), аборт (20%) и на фоне внутриматочной спирали (15%). Специфическая хламидийная этиология выявлена у 9 пациенток и гонорейная – у 2 пациенток. Эндометриты у всех пациенток были пролечены ранее в условиях стационара с последующим двойным амбулаторным контролем. На этапе обследования все пациентки имели жалобы на: олигоменорею – в 40%, гиперполименорею – в 35% и межменструальное кровозамазанье – в 30% случаев. При проведении УЗИ с ЦДК на 21-23 день цикла у всех пациенток были обнаружены маркеры хронического эндометрита: гиперэхогенные включения – в 100%, неоднородности контуров эндометрия – в 75% и М-эхо <10 мм – в 35% случаев [2, 4, 5]. Показатели доплерометрии были в пределах репрезентативных значений [2]. Результаты лабораторных тестов не имели отклонений от нормы [6, 7]. После обследования все пациентки принимали

экстракт ортисии однобокой в суточной дозе 2,5 мг в течение двух менструальных циклов. В следующем цикле после проведенного лечения были оценены его результаты. Клинически в 65% случаев (13 пациенток) жалобы отсутствовали ($p < 0,05$). Опсоменорея и межменструальное кровозамазанье были устранены. Достоверного снижения частоты гиперменореи не выявлено, однако у этих пациенток отмечено укорочение длительности менструальных выделений с $8 \pm 1,72$ до $6 \pm 2,24$ ($p > 0,05$). Улучшение эхоскопической картины эндометрия на 21-23 день цикла выявлено у всех пациенток. Снизилась частота выявления М-эхо менее 10 мм (35% и 5%; $p < 0,05$), гиперэхогенных включений (100% и 60%; $p > 0,05$) и неоднородности контуров эндометрия (75% и 60%; $p > 0,05$). Полученные нами данные согласуются с данными других авторов (В.Н. Демидов, 1993; О.С. Хуцишвили, 2001; Э.А. Шагербиева, 2008), которые утверждают, что неоднородность контуров эндометрия и гиперэхогенные включения базального слоя являются характерными и наиболее устойчивыми маркерами хронического эндометрита.

По результатам морфологического исследования биоптата эндометрия на 5-7 день цикла у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины: снизилась частота лейкоцитарной и плазматической (100% и 20%; $p < 0,05$) инфильтрации. Лейкоцитарная инфильтрация была представлена только диффузной формой. В 50% случаев отмечено полное исчезновение маркеров хронического эндометрита. Частота выявления очагового фиброза не изменилась.

Данные гистологии подтвердились иммуногистохимически достоверным снижением натуральных киллеров – CD56+ ($26,88 \pm 3,6$ и $9,55 \pm 0,32$; $p < 0,05$) и CD16+ ($17,3 \pm 2,43$ и $9,11 \pm 0,18$; $p < 0,05$), а также маркеров активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+II+ ($19,55 \pm 4,23$ и $9,88 \pm 2,3$; $p < 0,05$) [3].

При исследовании гормонов сыворотки крови на 21-23 день цикла выявлены достоверные увеличения средних уровней эстрадиола по окончании лечения по сравнению с исходными. Отмечена также тенденция к увеличению средних уровней эстриола, прогестерона и кортизола (табл.). В клиническом анализе крови, гормонограмме, гемостазиограмме, данных бактериоскопии и бактериологии отделяемого цервикального канала значимых изменений не было, все значения находились в репрезентативных пределах [4, 6, 7].

Таблица

Динамика средних уровней стероидных гормонов и адренокортикотропного гормона (АКТГ) у пациенток с хроническим эндометритом до и после лечения ортисией однобокой

Эстрадиол, пмоль/л	252,77±7,34	439,22±10,43	$p < 0,05$
Кортизол, нмоль/л	279,11±53,73	380,44±26,74	$p < 0,05$
Эстриол, нмоль/л	1±0,35	1,46±0,31	$p > 0,05$
Прогестерон, нмоль/л	5,47±1,6	7,01±2,1	$p > 0,05$
17-ОПК, мг/дл	5,96±0,83	5,67±2,34	$p > 0,05$
АКТГ, пг/мл	38,44±10,3	37,66±2,43	$p > 0,05$
ДГЭАС, пмоль/л	29,55±5,32	30,22±11,3	$p > 0,05$
Общий тестостерон, нг/мл	0,32±0,03	0,36±0,02	$p > 0,05$

Полученные результаты могут свидетельствовать об активации функции яичников под влиянием терапии экстрактом ортисии однобокой [2, 3].

ВЫВОДЫ

1. Эффективность ортисии однобокой при лечении хронического эндометрита у пациенток, планирующих беременность, подтверждена снижением количества жалоб (100% и 35%; $p < 0,05$), улучшением эхоскопической картины эндометрия на 21-23 день цикла за счет нормализации М-эхо (35% и 5%; $p < 0,05$), устранения гиперэхогенных включений (100% и 60%; $p > 0,05$) и неоднородности контуров эндометрия (75% и 60%; $p > 0,05$) на фоне достоверного возрастания среднего уровня эстрадиола в сыворотке крови ($252,77 \pm 7,34$ и $439,22 \pm 10,43$; $p < 0,05$).

2. Гистологическое исследование биоптата эндометрия на 5-7 день цикла продемонстрировало достоверное устранение лейкоцитарной и плазматической инфильтрации (100% и 20%; $p < 0,05$) подтвержденное достоверным снижением натуральных киллеров CD 56+ ($26,88 \pm 3,6$ и $9,55 \pm 0,32$; $p < 0,05$) и CD 16+ ($17,3 \pm 2,43$ и $9,11 \pm 0,18$; $p < 0,05$), а также маркеров активации комплекса гистосовместимости HLA-DR11+ ($19,55 \pm 4,23$ и $9,88 \pm 2,3$; $p < 0,05$) в поле зрения при иммуногистохимической оценке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит. *Архив патологии*. 2000;62(3):48-52.
2. Серов В.Н., Звенигородский И.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2003.
3. Эллиниди В.Н., Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Михнина Е.А., Добротворцева О.А. Современные возможности диагностики хронического эндометрита. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003;LII(3):64-68.
4. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Санкт-Петербург: Сотис; 2000.
5. Хашукоева А.З., Водяник Н.Д., Хлынова С.А., Цомаева Е.А. Хронический эндометрит – проблема и решение. *Лечащий врач*. 2012;3. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2012/03/15435375/>.
6. Кондрашева Е.А., Островский А.Ю. Инвитро диагностика. 3-е изд., перераб. и доп. М: Медиздат; 2009.
7. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Под ред. Долгова В.В., Меньшикова В.В. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

УДК: 618.14-002-07+612.62/63

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

К. В. Слесарева¹, Н. В. Ермолова¹, В. А. Линде¹, И. В. Маркарян¹, О. М. Коган²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Ростовская клиническая больница Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России»

Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

E-mail: slesareva.niiap@yandex.ru

С целью изучения клинического значения факторов клеточной регуляции и ферментов антиоксидантной системы с 2012 по 2014 гг. были обследованы 63 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и 25 пациенток без эндометриоза. Обследование включало ультразвуковое исследование, эндоскопическое, определение уровней трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ)), активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, аргиназы. Наружный генитальный эндометриоз I-II стадии характеризуется статистически значимым снижением уровня мелатонина в моче (6-СОМТ) относительно контрольных данных. При I-II стадии в сыворотке крови выявлено увеличение активности каталазы и аргиназы. III-IV стадия НГЭ характеризуется статистически значимым увеличением активности аргиназы в сыворотке крови. В перитонеальной жидкости – при III-IV стадии НГЭ выявлено повышение активности аргиназы и уровня ТФР $\beta 1$. Характер нарушения ферментативной активности антиоксидантной системы и синтеза мелатонина при НГЭ является теоретическим обоснованием нового подхода к коррекции метаболических процессов при формировании данного заболевания и предупреждения его рецидивов.

Ключевые слова: эндометриоз, антиоксидантная система, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, 6-сульфатоксимелатонин, супероксиддисмутаза, аргиназа.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF CELL REGULATORY FACTORS AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

K. V. Slesareva¹, N. V. Ermolova¹, V. A. Linde¹, I. V. Makaryan¹, O. M. Kogan²

¹Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

²Rostov Clinical Hospital, South District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

To study the clinical significance of cellular regulation factors and antioxidant enzymes from 2012 to 2014 were examined 63 patients with external genital endometriosis (EGE) and 25 patients without endometriosis. The examination included ultrasound, endoscopy, the definition of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), a metabolite of melatonin (6-sulfatoximelatonin (6-SOMT)), the activity of the superoxide dismutase (SOD), catalase, arginase. I-II stages of external genital endometriosis is characterized by a statistically significant reduction in the level of melatonin in the urine (6-SOMT). At stage I-II EGE in the serum showed an increase levels in arginase and catalase activity. In stage III-IV serum is characterized by a significant increase arginase activity. In peritoneal fluid – with stage III-IV EGE found increased activity of arginase and TGF $\beta 1$ level. The enzymatic activity of the antioxidant system and the synthesis of melatonin, is the theoretical basis for a new approach to the correction of metabolic processes in the formation of the EGE and prevent its recurrence.

Key words: endometriosis, antioxidant system, TGF $\beta 1$, 6-sulfatoximelatonin, superoxide dismutase, arginase.

Эндометриоз – это одна из центральных медико-социальных проблем, имеющая более чем вековую историю изучения. Частота его составляет 7-15% среди женщин репродуктивного возраста и до 50% – у пациенток с бесплодием [1, 2]. Это значимо влияет на демографическую ситуацию. Боль, как один из симптомов эндометриоза, нарушает не только физическое и психологическое состояние женщины, но в итоге нарушает ее социальное и репродуктивное благополучие [3].

Повреждение биологических молекул (липидов,

мембран клеток, белков) высокореакционными соединениями кислорода является основой в патогенезе развития многих заболеваний, в том числе и эндометриоза [4, 5]. Исследованиями последних лет было установлено, что среди клеточных регуляторов, определяющих уровень образования свободных радикалов кислорода, важное место занимают биологически активные пептиды, к которым относится мелатонин (МТ) [6–8].

МТ представляет огромный интерес как регулятор широкого спектра свойств: регуляция ре-

продуктивной и иммунной систем, синхронизация сезонных и циркадных биоритмов, цитотоксического, седативного, а также противоопухолевого и антиоксидантного действия [9].

Таким образом, актуальность дальнейшего исследования функции мелатонина в теоретическом и практическом значении несомненна.

От губительного действия свободных радикалов – активированных кислородных метаболитов – организм защищает множество антиоксидантных ферментов, таких как: антиоксиданты тиолового ряда (например, глутатион), каталаза, супероксиддисмутаза (СОД) и система трансферрин-церулоплазмин [10, 11]. Содружественная активность СОД и каталазы является важным звеном в работе антиоксидантной системы всего организма.

На сегодняшний день доказано, что перитонеальная жидкость пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) характеризуется высоким уровнем факторов роста [12]. Одним из таких факторов является трансформирующий фактор роста (ТФРβ1). Он имеет основополагающее значение в регуляции процессов миграции, дифференцировки и пролиферации мезенхимальных клеток в эмбриогенезе, а также регенерации тканей в организме взрослого человека. Установлено, что ростовой фактор блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения синтеза протеиназ и увеличения уровня ингибиторов протеиназ. Вышеуказанное свойство может определять роль ТФРβ1 в подавлении пролиферации клеток.

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает способностью гидролизовать L-аргинин в орнитин и мочевины с последующим образованием пролина, который, в свою очередь, является источником склерозирования тканей, а, как известно, средняя и тяжелая степень НГЭ в 100% случаев сопровождается развитием спаечного процесса.

Исключительная важность вышеуказанных клеточных биорегуляторов в процессе формирования НГЭ и отсутствие достаточных знаний об их роли в формировании наружного генитального эндометриоза определили цель настоящего исследования.

Цель исследования – определить значение факторов антиоксидантной защиты и клеточной регуляции в формировании наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью исследования механизмов патогенеза и прогрессирования заболевания, оптимизации спосо-

бов его диагностики, а также терапии и последующей реабилитации пациенток с наружным генитальным эндометриозом проведено обследование 88 женщин, 63 – с наружным генитальным эндометриозом и 25 – пациентки контрольной группы, без эндометриоза. Все женщины были обследованы и получили лечение в гинекологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2012 по 2014 гг.

При проведении нашей работы были сформированы 3 клинические группы: I группу составили 25 пациенток с I-II стадиями НГЭ, согласно классификации Американского общества фертильности (r-AFS) (1996), во II группу включены 38 больных с III-IV (умеренная и тяжелая) стадиями. III группа контроля включала 25 женщин без эндометриоза.

Для решения поставленных задач использованы следующие методы исследования: клинический (сбор анамнеза), биохимический, эндоскопический. Определение уровня трансформирующего фактора роста β1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости выполнено с помощью иммуноферментного анализа наборами «R&D systems», USA. 6-COMT в утренней порции мочи пациенток осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA) реактивами фирмы BUHLMANN (Германия). Активность каталазы и супероксиддисмутазы-1 определяли тест-системами фирмы ABfrontier (США) и Cloud-Clone Corp. (США). Все анализы проведены на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Finland). Определение активности аргиназы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проведено унифицированным колориметрическим методом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Office 2010, Statistica 10.01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень 6-сульфатоксимелатонина, основного метаболита мелатонина, в моче у пациенток с I-II стадиями НГЭ оказался статистически значимо сниженным на 8,9% относительно данных у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 1). У больных с III-IV стадиями заболевания уровень мелатонина также был снижен относительно контроля, но статистически значимых отличий нами не получено.

Таблица 1

Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче пациенток с наружным генитальным эндометриозом и женщин контрольной группы

	НГЭ I-II	НГЭ III-IV	Контроль
6-COMT (нг/мл)	41* [23,15–46,4]	43,5** [37,44–50,8]	45 [37,02–49,6]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимое отличие показателей I группы от контрольных значений; ** – $p < 0,01$ – статистически значимое отличие показателей I от II группы.

Определенное нами содержание 6-сульфатокси-мелатонина свидетельствует об уменьшении влияния мелатонина на процессы антиоксидантной защиты, снижение иммунных и противоопухолевых механизмов у пациенток с НГЭ.

В процессе свободнорадикальных реакций в организме, наряду с O_2 и H_2O_2 , образуется еще более агрессивный радикал – гидроксидрадикал (OH^\bullet) – главный инициатор перекисного окисления липидов. В отличие от O_2 и H_2O_2 , для защиты от гидроксидрадикала нет специфических ферментных систем. В последнее время эта роль специфического антиоксиданта для OH^\bullet принадлежит мелатонину [13].

Мелатонин оказывает стимулирующее влияние на функцию ТФРβ1. Доказано повышенное содержание трансформирующего ростового фактора в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами, что может быть проявлением компенсаторной реакции иммунной системы, которая связана с активацией антиангиогенных механизмов, направленных на ограничение опухолевидного процесса [14, 15]. Реализация функции TGFβ1 осуществляется посредством связывания со специфическими рецепторами.

Изменения показателей регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в сыворотке крови отображены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (сыворотка крови)

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	p
I-II стадия НГЭ			
Каталаза (нг/мл)	9,99* [8,676–12,431]	9,6 [8,103–14,104]	0,014
Аргиназа (мккат/мл)	1,44* [1,278–1,600]	0,73 [0,683–0,775]	0,05
III-IV стадия НГЭ			
Аргиназа (мккат/мл)	1,46* [1,3–1,57]	0,72 [0,68–0,77]	0,0001

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал; * – p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании статистически значимое изменение содержания ТФРβ1 в сторону увеличения получено только при III-IV стадиях НГЭ на местном

уровне. Количество его в перитонеальной жидкости при выраженных формах НГЭ оказалось в 1,7 раз выше ($p < 0,011$), чем в группе контроля (табл. 3).

Таблица 3

Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с НГЭ (перитонеальная жидкость)

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	p
I-II стадия НГЭ			
Аргиназа (мккат/л)	1,32* [1,22–1,69]	0,92 [0,77–1,19]	$p < 0,003$
III-IV стадия НГЭ			
ТФРβ1 (пг/мл)	2561,2* [2345–4879]	1458,4 [1202–4803]	$p < 0,011$
Каталаза (нг/мл)	15,24* [12,26–17,33]	10,3 [7,52–11,54]	$p < 0,001$

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал; * – p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании обнаружено, что даже при минимальных стадиях НГЭ имеет место выраженный спаечный процесс (у 44% больных), что оправдано высокой активностью аргиназы. Так, активность аргиназы в сыворотке крови как при минимальных, так и при выраженных стадиях НГЭ была в 2 раза выше относительно контрольных данных ($p < 0,05$; $p < 0,0001$ соответственно). При I-II стадиях

НГЭ спаечный процесс 1 степени был обнаружен нами у 24% пациенток, 2 степени – у 12% больных, 3 и 4 степени по 4% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что активность аргиназы в перитонеальной жидкости была статистически значимо в 1,4 раза повышена по сравнению с данными контрольной группы при I-II стадиях НГЭ. При выраженном эндометриозе

(III-IV стадии) статистически значимых отличий у этого показателя не получено, однако при этом у пациенток с III-IV стадией наружного генитального эндометриоза спаечный процесс был обнаружен в 89,4% случаев. Наиболее часто он соответствовал 2 и 3 степени – 26,3 и 44,7% соответственно, тогда как 1 и 4 степени – 7,9 и 10,5%.

Активность каталазы в сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ, статистически значимо повышена относительно данных контрольной группы ($p < 0,014$). Увеличение этого показателя составило 4% по отношению к контролю. Данный показатель отражает состояние ферментативной активности важнейшего антиоксидантного энзима на системном уровне, что можно расценивать компенсаторной реакцией организма женщины. При этом при III-IV стадии заболевания статистически значимых отличий от контроля в активности каталазы нами не получено ($p < 0,813$).

Активность супероксиддисмутазы при всех стадиях НГЭ не имела статистически значимых отличий от контроля ($p < 0,852$ и $p < 0,652$ соответственно).

При этом и в перитонеальной жидкости уровни СОД при НГЭ по стадиям от контроля статистически значимо не отличались ($p < 0,101$ и $p < 0,130$ соответственно), тогда как статистически значимое отличие от контроля нами обнаружено при исследовании активности каталазы при III-IV стадии заболевания. Так, активность каталазы пациенток с выраженными формами НГЭ в 1,5 раза превышает контрольные значения ($p < 0,001$). Таким образом, имеют место разнонаправленные изменения активности ферментов антиоксидантной системы. Высокая активность каталазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости обеспечивает нейтрализацию в этих условиях пероксида водорода (H_2O_2), как и сохранение нормальной активности СОД даёт возможность нейтрализации супероксид радикала (O_2).

ВЫВОДЫ

1. Клеточные и межклеточные биорегуляторы представлены двукратным увеличением, в частности, ТФРβ1 на местном уровне (перитонеальная жидкость) при III-IV стадии НГЭ. Высокий уровень ТФРβ1 оказывает влияние на значительное повышение активности аргиназы при I-II и III-IV стадиях, на местном уровне – при III-IV стадии НГЭ, обеспечивающей формирование спаечного процесса вследствие усиления синтеза пролина – основного вещества соединительной ткани.

2. На основании обнаруженных молекулярно-клеточных нарушений подтверждена необходимость использования мелатонина как специфического антиоксиданта для гидроксидрадикала с целью предупреждения его иницилирующего действия на перекисное окисление липидов и для купирования болевого синдрома.

3. Установленный характер нарушения ферментативной активности антиоксидантной системы и синтеза мелатонина при наружном генитальном эндометриозе является теоретическим обоснованием нового подхода к коррекции метаболических процессов при формировании данного заболевания и предупреждению его рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):453-463.
2. Mcleod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):389-396.
3. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Dec;26(6):729-738.
4. Качалина Т.С., Семериков М.В., Стронгина Л.П. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Современные технологии в медицине.* 2011;1:117-122.
5. Супрун С.В., Лебедько О.А., Козлов В.К. Активация свободно-радикального окисления как фактор риска повреждения клеточных мембран эритроцитов при осложненном течении беременности. *Таврический медико-биологический вестник.* 2011;14(3 Ч. 1):231-234.
6. Чернышова И.В., Сандакова Е.А., Шутов А.А. Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом. *Уральский медицинский журнал.* 2013;4:70-75.
7. Anisimov VN, Vinogradova IA, Panchenko AV, Popovich IG, Zabezhinski MA. Light-at-Night-Induced Circadian Disruption, Cancer and Aging. *Curr Aging Sci.* 2012 Dec;5(3):170-177.
8. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):328-343.
9. Reiter RJ, Tan DX, Maldonado MD. Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J Pineal Res.* 2005 Sep;39(2):215-216.
10. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Сереженков В.А., Сонова М.М., Осипова А.А., Арсланян К.Н., Поддубная О.Н. Роль железосвязывающих белков крови в антиоксидантной защите и их связь с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2009;5:37-41.
11. Agarwal A, Aziz N, Rizk B. *Studies on Women's Health.* New York: Humana Press; 2013.
12. Ермолова Н.В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2009.
13. Marseglia L, Aversa S, Barberi I, Salpietro CD, Cusumano E, Speciale A, Saija A, Romeo C, Tri-

marchi G, Reiter RJ, Gitto E. High endogenous melatonin levels in critically ill children: a pilot study. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):357-360.

14. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, Mihalyi A, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the

menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1667-1675.

15. Mecha E, Omwandho COA, Zoltan D, Tinneberg HR, Konrad L. TGF- β s induce smad-dependent signaling and apoptosis in human endometrial and endometriotic cells. Abstracts from 1st European Congress of Endometriosis; 2012 November 29 – December 1; Siena-Italy. *Journal of Endometriosis*. 2012;4(4):204-212.

УДК: 618.15-007:615.838.7

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ВЛАГАЛИЩА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

Л. В. Степанян, С. П. Синчихин, О. Г. Черникина, З. А. Цуригова, К. С. Эльдерова, Н. А. Мурадханова

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 414000, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82.

E-mail: lus-s84@mail.ru

В статье рассматриваются данные об изменениях микробного пейзажа влагалища при комплексном лечении пациенток с бактериальным вагинозом с применением грязи «Тинакская». Результаты исследования показали, что при данном методе лечения повышается эффективность терапии пациенток с бактериальным вагинозом, при котором нормализуется микрофлора влагалища и сохраняется пул лактобацилл на высоком уровне в течение достаточно длительного периода.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, пелоидотерапия, микробный пейзаж, грязь «Тинакская».

CHANGES THE MICROBIAL LANDSCAPE OF VAGINA WITH THE USE OF MUD THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT FOR PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS

L. V. Stepanyan, S. P. Sinchikhin, O. G. Chernikina, Z. A. Tsurigova, K. S. Elderova, N. A. Muradkhanova

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

The article discusses data on changes of the microbial landscape of the vagina in the complex treatment of patients with bacterial vaginosis with the use of the mud «Tinakskaya». The results showed that with this method of treatment increases the effectiveness of therapy of patients with bacterial vaginosis, in which normal microflora of the vagina and lactobacilli pool is maintained at a high level for a sufficiently long period.

Key words: bacterial vaginosis, mud therapy, microbial landscape, mud «Tinakskaya».

Воспалительные заболевания половых органов у женщин продолжают оставаться актуальной проблемой практической гинекологии. Ряд авторов указывают, что в последние годы отмечается возрастание частоты инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища. По мнению исследователей, это обусловлено ранним сексуальным дебютом современной молодежи, promiscuitетом, а также бесконтрольным применением легкодоступных антибактериальных средств, широкое и бесконтрольное использование которых вызывает патологическое изменение нормальной микрофлоры человека. Проводимая антибиотикотерапия, ликвидируя патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, одновременно препятствует росту и быстрому восстановлению нормальной микрофлоры влагалища [1–5].

Одним из немедикаментозных направлений в лечении воспалительных заболеваний половых органов, и, в частности, бактериального вагиноза (БВ), является пелоидотерапия. Данный вид терапии оказывает патогенетическое воздействие на заболевание при минимальном риске развития побочных эффектов и аллергических реакций [6, 7].

Наше внимание привлекла лечебная грязь «Тинакская», получаемая из озера «Лечебное», располо-

женного на территории Астраханской области. Как указывает ряд исследователей, сульфидные иловые грязи, к которым относится и «Тинакская», обладают крайне высокой способностью адсорбировать патогенную микрофлору [8–10].

Цель исследования – изучить изменения микробного пейзажа влагалища при комплексном лечении пациенток с бактериальным вагинозом с применением грязи «Тинакская».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование в общей сложности 240 пациенток с БВ. Средний возраст наблюдаемых составил $31,5 \pm 12,5$ лет. Исследования проводились после получения информационного согласия женщин. Все пациентки получали стандартные схемы лечения БВ с применением препарата метронидазол per os по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Основную группу составили 120 пациенток с БВ, которым дополнительно были назначены одноразовые интравагинальные тампоны, пропитанные лечебной грязью (12 процедур по 30–60 минут). Группу сравнения составили 120 женщин с БВ, которым по аналогичной схеме назначались одноразовые интравагинальные тампоны, содержащие плацебо.

Следует отметить, что при клинических проявлениях рецидива бактериального вагиноза пациентки

выбывали из дальнейшего проспективного наблюдения, т.к. им требовалось проведение повторного лечения.

Для оценки эффективности проводимой терапии был изучен качественный и количественный составы микрофлоры влагалища с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реагентов «Фемофлор-16».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность проводимой терапии БВ оценивали через 1, 3, 6, 9 месяцев.

Результаты исследования биоценоза влагалища

на фоне проводимой пелоидотерапии при БВ, полученные через 1 месяц, представлены в таблице 1.

В основной группе из 120 женщин у 118 (98,3%) был обнаружен нормоценоз, т.е. общая бактериальная масса состояла, в основном, на 97% из лактобактерий, которые находились на уровне 10^6 - 10^8 гз/образец. Необходимо отметить, что у 2 (1,7%) женщин данной группы результат исследования был интерпретирован как условный нормоценоз, т.е. доля *Lactobacillus* spp. от общей бактериальной массы (ОБМ) составила 80%, но встречались также дрожжеподобные грибы в количестве более 10^3 гз/образец.

Таблица 1

Характер биоценоза влагалища у наблюдаемых пациенток через 1 месяц после терапии

Тип биоценоза	Группы				достоверность
	основная (n=120)		сравнения (n=120)		
	абс.	%	абс.	%	
Нормоценоз	118	98,3	89	74,2	p<0,05
Условный нормоценоз	2	1,7	15	12,5	p<0,05
Умеренный дисбиоз	-	-	12	10	-
Выраженный дисбиоз	-	-	4	3,3	-

В группе сравнения, как видно из таблицы 1, так же, как и в основной группе, у большинства – 89 (74,2%) женщин был выявлен абсолютный нормоценоз. ОБМ составила 10^6 - 10^8 , при этом на долю лактобацилл приходилось более 80% ОБМ. Остальные условно-патогенные микроорганизмы не превышали значимого диагностического уровня. Картина условного нормоценоза соответствовали 15 (12,5%) результатов исследований (грибы рода *Candida* $>10^3$ и/или микоплазма $>10^4$). Дисбиотические нарушения у женщин этой группы диагностировали у 16 (13,3%) обследованных, при этом у 12 (10%) пациенток состояние биоценоза влагалища соответствовало критериям умеренного анаэробного дисбиоза. Лактобактерии обнаруживались в низких титрах – $10^{5.1}$ - $10^{6.8}$ и составили 50-73% от ОБМ.

В группе сравнения у женщин с дисбиотическими нарушениями среди условно-патогенных микроорганизмов обнаруживались *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* и *Porphyromonas* spp. в 91,7% наблюдений в титрах

$10^{4.9}$ - $10^{6.8}$ гз/мл, *Eubacterium* spp. в 50% – в титре $10^{4.1}$ - $10^{4.9}$ гз/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. в 8,3% – в титре $10^{3.3}$ - $10^{4.1}$ гз/мл, *Atopobium vaginae* у 8,3% – в титре $10^{1.5}$ - $10^{3.4}$ гз/мл, *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. у 12,5% – в титре $10^{1.9}$ - $10^{4.1}$ гз/мл. Кроме этого, в 33,3% образцов обнаружены грибы рода *Candida* в количестве $10^{2.9}$ - $10^{4.5}$ гз/мл. Критерии выраженного дисбиоза (лактобактерии $<20\%$) наблюдались у 4 (3,3%) пациенток этой группы (табл. 1), при этом в структуре дисбиоза среди условно-патогенной флоры преобладали анаэробные микроорганизмы в титрах: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* (100%) – $10^{5.9}$ - $10^{8.7}$ гз/мл, *Atopobium vaginae* (100%) – $10^{2.3}$ - $10^{6.7}$ гз/мл, *Eubacterium* spp. (75%) – $10^{4.1}$ - $10^{4.9}$ гз/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. (50%) – $10^{5.4}$ - $10^{6.1}$ гз/мл, *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (50%) – $10^{6.2}$ - $10^{6.5}$ гз/мл, *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp. (25%) – $10^{7.8}$ гз/мл, *Peptostreptococcus* spp. (25%) – $10^{6.5}$ гз/мл (рис. 1).

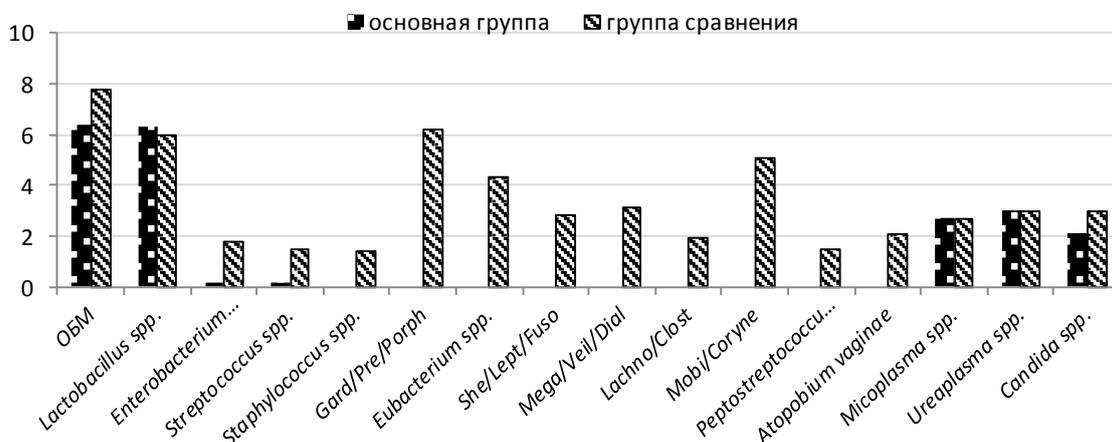


Рис. 1. Динамика изменений микрофлоры через 1 месяц после терапии.

Проведенное обследование наблюдаемых женщин через 3 месяца показало следующее (табл. 2).

Среди женщин основной группы (120 человек) у 111 (92,5%) наблюдался абсолютный нормоценоз, общая бактериальная масса у них составила 10^6 - 10^8 и доля лактобактерий была не менее 80%. К услов-

ному нормоценозу можно было отнести результаты 4 (3,3%) обследованных женщин. Общая бактериальная масса у них соответствовала 10^6 - $10^{6,2}$, доля лактобацилл составила 60-80%, а уровень условно-патогенной флоры не превышал значимого диагностического значения.

Таблица 2

Характер биоценоза влагалища наблюдаемых пациенток через 3 месяца после терапии

Тип биоценоза	Группы				достоверность
	основная (n=120)		сравнения (n=111)		
	абс.	%	абс.	%	
Нормоценоз	111	92,5	74	66,7	p<0,05
Условный нормоценоз	4	3,3	18	7,2	p<0,05
Умеренный дисбиоз	5	4,2	10	9,0	p<0,05
Выраженный дисбиоз	-	-	9	8,1	-

Картине умеренного дисбиоза соответствовали результаты, полученные от остальных 5 (4,2%) женщин, состоящих в основной группе. Общая бактериальная масса у них варьировала от $10^{7,1}$ - $10^{8,1}$ г/мл, количество лактобацилл было снижено и составило $10^{5,9}$ - $10^{6,3}$ г/мл, а доля анаэробных микроорганизмов составила 14% от ОБМ и была

представлена такими микроорганизмами, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. (100%) в количестве $10^{4,9}$ - $10^{6,8}$ г/мл, *Eubacterium* spp. (80%) – в титре $10^{3,9}$ - $10^{4,4}$ г/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. (20%) – в титре $10^{3,8}$ г/мл, *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (20%) – 10^2 г/мл (рис. 2).

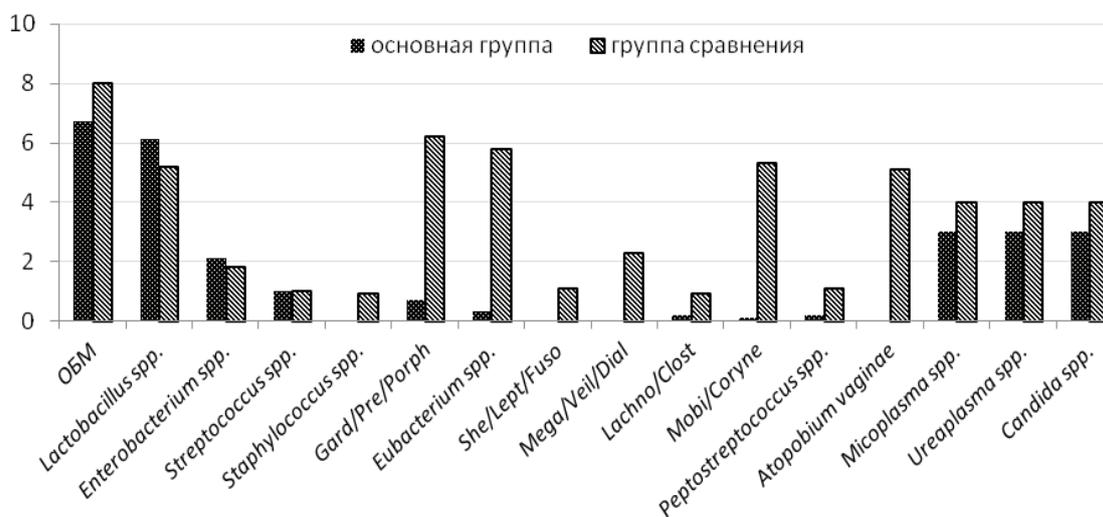


Рис. 2. Динамика изменений микрофлоры через 3 месяца после терапии.

Оценивая результаты исследования, полученные от женщин из группы сравнения (111 человек), было установлено, что нормоценоз отмечался у 92 (82,9%) пациенток, из них у 18 (17,1%) женщин он соответствовал картине условного, в 10 наблюдениях количество дрожжеподобных грибов соответствовало 10^3 г/образец, в 3-х случаях диагностировались *Candida* и *Ureaplasma* в количестве 10^4 г/образец, в 2-х наблюдениях *Candida* и *Mycoplasma* превышали диагностическое значение и составили 10^4 г/образец и только в 1 случае наблюдалось сочетание трех микроорганизмов: *Candida*, *Ureaplasma* и *Mycoplasma* в количестве 10^4 г/образец. В этой группе

у 19 (17,1%) из 111 женщин результаты теста «Фемофлор-16» были расценены как дисбиоз влагалища, причем в 10 (9,1%) наблюдениях – как умеренный дисбиоз влагалища. При анализе структуры дисбиоза влагалища было выявлено преобладание *Gardnerella vaginalis* (80%), *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. (60%), *Prevotella bivia* и *Porphyromonas* spp. (50%), *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (20%) в количестве, превышающем диагностически значимый порог.

Остальные 9 (8,1%) из 19 (17,1%) пациенток с дисбиозом влагалища и из 111 женщин группы сравнения, по данным ПЦР, имели картину выра-

женного дисбиоза. Общая бактериальная масса у них составляла $10^{8,1}-10^{9,3}$, количество лактобацилл не превышало 10^4 гз/мл, а доля анаэробных микроорганизмов составила 16% и была чаще представлена следующими представителями: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* в количестве от $10^{6,3}-10^{8,6}$ гз/мл обнаруживали у 9 (100%) женщин, *Atopobium vaginae* в количестве от $10^{3,3}-10^{7,1}$ гз/мл – у 9 (100%), *Eubacterium* spp. в количестве от $10^{3,1}-10^{4,4}$ гз/мл – у 7 (77,8%), *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. в количестве от $10^{4,4}-10^{6,2}$ гз/мл – у 5 (55,6%), *Megasphaera* spp., *Veilljnella* spp., *Dialister* spp. в количестве – $10^{6,1}-10^{6,5}$ гз/мл – у 4 (44,5%), *Sneathia* spp., *Leptotrihia* spp., *Fusobacterium* spp. в титре $10^7-10^{7,8}$ гз/мл – у 2 (22,2%), *Peptostreptococcus* spp. в титре 10^6 гз/мл – у 1 (11,1%) женщины (рис. 2).

При обследовании через 6 месяцев (табл. 3) у большинства пациенток (106 человек – 89,8%) из 118 женщин основной группы доля лактобактерий со-

ставляла 80-100% от ОБМ, которая, в свою очередь, соответствовала 10^6-10^8 гз/образец. Картина условного нормоценоза соответствовали 6 (5,1%) образцов, при этом ОБМ составлял $10^{6,7}-10^{7,8}$, уровень лактобактерий достигал 90%, а количество дрожжеподобных грибов и/или уреоплазм было в 10^4 гз/образец. Снижение доли лактобактерий в диапазоне от 54 до 75% и увеличение доли анаэробных микроорганизмов до 6,9% от ОБМ встречались у 6 (5,1%) женщин. Общая бактериальная масса у этих 6-и пациенток составила 10^6-10^7 гз/мл, при этом лактобактерии присутствовали в количестве $10^5-10^{6,1}$ гз/мл. *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Peptostreptococcus* spp. и *Eubacterium* spp. выявлялись в умеренном количестве ($10^{3,1}-10^{4,5}$ гз/мл) у большинства (4 человека – 66,7%) женщин, *Prevotella bivia* и *Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp., *Veilljnella* spp., *Dialister* spp. и *Atopobium vaginae* диагностировались в небольших количествах (10^2-10^3 гз/мл) у 2 (33,3%) женщин этой группы (рис. 3).

Таблица 3

Характер биоценоза влагалища у наблюдаемых женщин через 6 месяцев после лечения

Тип биоценоза	Группы				достоверность
	основная (n=118)		сравнения (n=97)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Нормоценоз	106	89,8	57	58,8	p<0,05
Условный нормоценоз	6	5,1	4	4,1	p>0,05
Умеренный дисбиоз	5	5,1	14	14,4	p<0,05
Выраженный дисбиоз	-	-	22	22,7	-

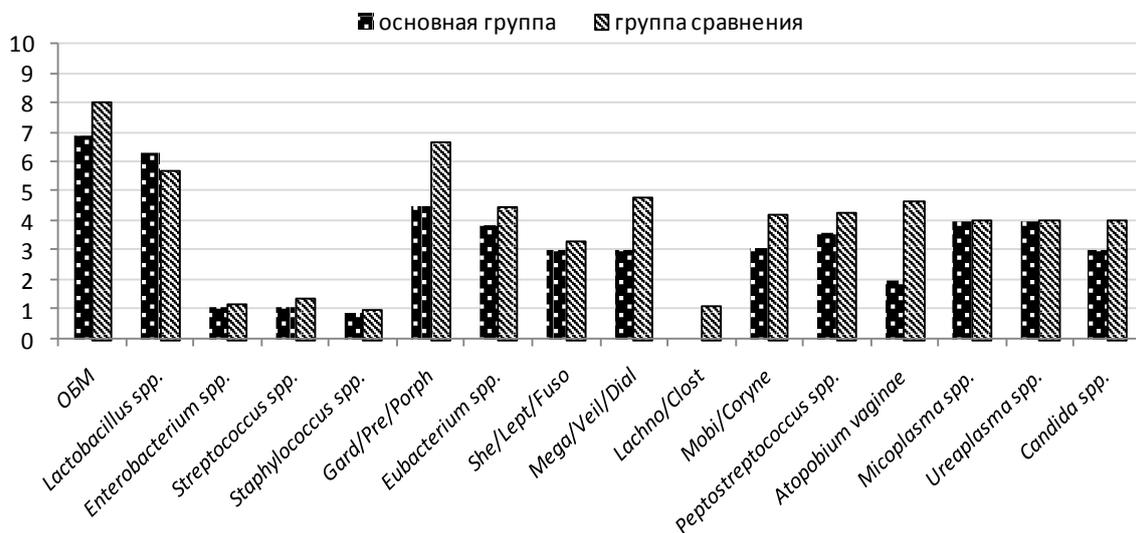


Рис. 3. Динамика изменений микрофлоры через 6 месяцев после терапии.

Среди оставшихся в исследовании 97 женщин из группы сравнения через 6 месяцев картина абсолютного нормоценоза выявлялась у 57 (58,7%) человек, а условного – у 4 (4,1%) пациенток. У остальных 36 (37,1%) женщин обнаруживались дисбиотические нарушения. Так, у 14 (14,4%) наблюдалась картина

умеренного дисбиоза (при небольшом снижении доли лактобактерий, доля условно-патогенных микроорганизмов не превышала 10% от ОБМ) (табл. 3). Среди условно-патогенной флоры наиболее часто встречалось повышение количества *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. до 10^5 гз/мл

– в 57,1% случаев, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. до $10^{3,8}$ г/мл – в 42,9%, *Atopobium* vaginae, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. до 10^3 г/мл – в 14,3% наблюдений.

Выраженный анаэробный дисбаланс через 6 месяцев диагностировался у 22 (22,7%) женщин группы сравнения и проявлялся снижением доли лактобацилл до 10% и повышением доли анаэробной микрофлоры до 19,6% от ОБМ. Общая бактериальная масса достигала $10^{9,8}$ г/мл, количество лактобацилл варьировало от 10^0 - $10^{3,8}$ г/мл, а условно-патогенная микрофлора была представлена такими бактериями, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. в количестве $10^{6,2}$ - $10^{8,8}$ г/мл, *Eubacterium* spp. – в титре $10^{3,3}$ - $10^{4,9}$ г/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. – в титре $10^{3,9}$ - 10^5 г/мл, *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. – в титре $10^{2,1}$ - $10^{3,4}$ г/мл, *Peptostreptococcus* spp. – в титре 10^3 - 10^4 г/мл, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – в титре $10^{3,1}$ - $10^{4,5}$ г/мл, *Atopobium* vaginae – в титре от $10^{4,1}$ до $10^{8,7}$ г/мл, *Candida* spp. – от 10^2 - $10^{4,3}$ г/мл (рис. 3).

Оценивая эффективность комплексного лечения БВ через 9 месяцев (табл. 4), установлено, что из 115 женщин основной группы у 99 (86,1%) из них выявлялся абсолютный нормоценоз, у 4 (3,5%) пациенток – условный нормоценоз, а у 11 (9,6%) женщин диагностировался умеренный дисбиоз. Необходимо отметить, что у 8 из 11 пациенток с картиной умеренного дисбиоза лактобактерии находились в высоких титрах ($10^{5,9}$ - 10^6 г/мл), и их количество составляло

76-80% от ОБМ (10^7 - $10^{8,4}$ г/мл). Уровень условно-патогенной флоры был в диапазоне от 3,9-8,6% ОБМ и был представлен следующими представителями вагинального биотопа: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – в количестве до 10^5 г/мл, *Eubacterium* spp. – в количестве 10^4 г/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. – в количестве $10^{3,8}$ г/мл, *Peptostreptococcus* spp. – в количестве до $10^{3,2}$ г/мл, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – в количестве до 10^3 г/мл, *Atopobium* vaginae – в количестве до 10^2 г/мл.

Выраженный дисбиоз влагалища через 9 месяцев был выявлен лишь у 1 (0,9%) пациентки основной группы, который выражался снижением уровня лактобактерий до 30% и повышением анаэробной флоры до 15% от ОБМ ($10^{8,7}$ г/мл). Количество лактобактерий составило $10^{3,4}$ г/мл, *Enterobacterium* spp. – $10^{4,9}$ г/мл, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – $10^{8,7}$ г/мл, *Eubacterium* spp. – $10^{7,1}$ г/мл, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – $10^{5,4}$ г/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. – $10^{5,8}$ г/мл, *Peptostreptococcus* spp. – $10^{6,1}$ г/мл, *Atopobium* vaginae – $10^{5,2}$ г/мл (рис. 4).

В группе сравнения за аналогичный период времени наблюдения численность группы снизилась и достигла 71 человека, из которых у 47 (66,2%) женщин был диагностирован абсолютный нормоценоз, у 7 (9,8%) – условный нормоценоз, у 9 (12,6%) – умеренный дисбиоз и у 8 (11,3%) – выраженный анаэробный дисбиоз влагалища (табл. 4).

Таблица 4

Характер биоценоза влагалища наблюдаемых пациенток через 9 месяцев после лечения

Тип биоценоза влагалища	Группы (n/%)		Достоверность
	основная n=115	сравнения n=71	
Нормоценоз	99 (86,1%)	47 (66,2%)	p<0,05
Условный нормоценоз	4 (3,5%)	7 (9,8%)	p<0,05
Умеренный дисбиоз	11 (9,6%)	9 (12,6%)	p>0,05
Выраженный дисбиоз	1 (0,9%)	8 (11,3%)	p<0,05

Состояние умеренного дисбиоза обеспечивали следующие группы микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., которые присутствовали в количестве до $10^{6,6}$ г/мл, *Eubacterium* spp. – в количестве 10^4 г/мл, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – в количестве до 10^3 г/мл, *Atopobium* vaginae – до 10^7 г/мл.

Изучение состава условно-патогенных микроорганизмов при выраженном анаэробном дисбиозе влагалища показал следующее. Общая бактериальная масса в образцах у пациенток

группы сравнения достигала $10^{9,8}$ г/мл, количество лактобактерий варьировало от 10^0 до $10^{3,6}$ г/мл, титр *Enterobacterium* spp. достигал $10^{4,9}$ г/мл, *Staphylococcus* spp. – $10^{5,8}$ г/мл, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. – $10^{8,7}$ г/мл, *Eubacterium* spp. – $10^{7,6}$ г/мл, *Fusobacterium* spp. – 10^8 г/мл, *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – $10^{5,5}$ г/мл, *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp. – $10^{6,4}$ г/мл, *Peptostreptococcus* spp. – $10^{6,8}$ г/мл, *Atopobium* vaginae – $10^{7,9}$ г/мл, *Candida* spp. – $10^{4,3}$ г/мл (рис.4).

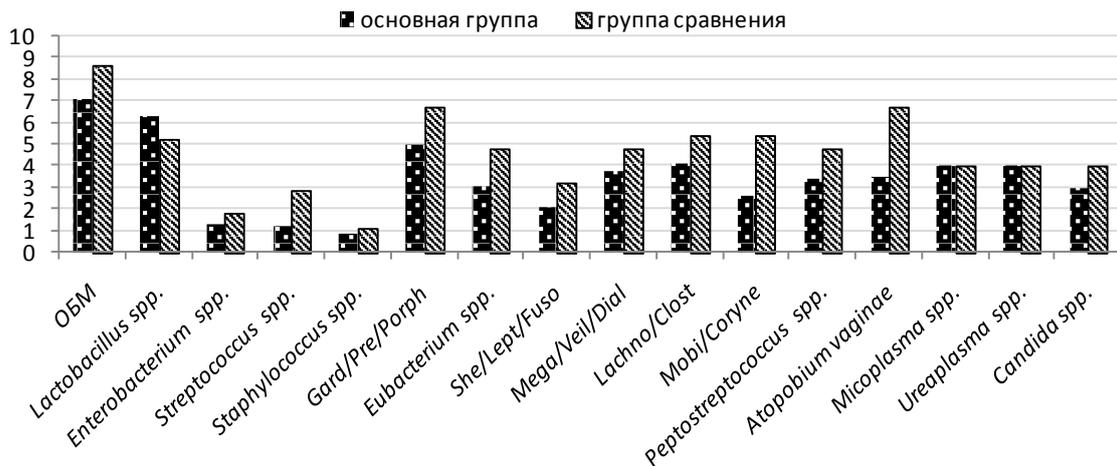


Рис. 4. Динамика изменений микрофлоры через 9 месяцев после терапии.

Если в целом рассматривать динамику изменения микрофлоры влагалища в сравниваемых группах за весь период наблюдения, то можно отметить, что в группе сравнения наблюдается тенденция роста условно-патогенной флоры уже через 1 месяц после лечения, и уже к концу 9 месяца наблюдения мы видим отклонение в сторону выраженного анаэробного дисбиоза у 43 (35,8%) женщин.

Вместе с тем, у подавляющего большинства (95,8%) пациенток, которые получали грязелечение, более стойкий эффект от проводимой комплексной терапии сохранялся до 3 месяцев. Одновременно с этим наблюдался высокий уровень лактобактерий, который предотвращал рецидив БВ. Кроме того, у женщин основной группы такой маркер БВ, как *Atopobium vaginae*, выявлялся достоверно реже и в меньших титрах, чем у женщин из группы сравнения. В основной группе, в отличие от сравниваемой, дрожжеподобные грибы в диагностически значимом уровне у пациенток не встречались за весь период проспективного наблюдения.

Следует ещё раз отметить, что количество женщин в группах уменьшалось в процессе наблюдения, так как у некоторых пациенток возникал рецидив заболевания и они выбывали из исследования в связи с необходимостью проведения повторного лечения. Вместе с тем, результаты исследования, полученные с помощью теста «Фемофлор-16», показывали нарушение видового состава микрофлоры у некоторых женщин. Таких пациенток мы не выводили из проспективного исследования и продолжали за ними наблюдение. При этом следует отметить, что у женщин, у которых ранее были обнаружены микробиологические признаки дисбиоза влагалища, при следующей явке на амбулаторный прием имели клинические проявления БВ, и им было рекомендовано пройти повторный курс лечения. Это свидетельствует о том, что данное лабораторное исследование показывает

изменения в составе микрофлоры влагалища еще на этапе отсутствия клинических проявлений, что необходимо использовать в практической работе для ранней диагностики и превентивного лечения дисбиотических нарушений влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, представленные результаты исследования показывают, что применение лечебной грязи «Тинакская» повышает эффективность лечения пациенток с БВ, способствует нормализации микрофлоры влагалища и сохранению пула лактобацилл на высоком уровне в течение достаточно длительного периода.

2. Однако мы придерживаемся мнения о том, что для наиболее эффективного противорецидивного лечения дисбиотических нарушений влагалища важным является устранение провоцирующих факторов развития данного заболевания, которые в данной публикации не рассматривались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012.
2. Медяникова И.В. Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии при кольпитах и цервицитах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008;7(3):43-47.
3. Немченко О.И. Нарушения микробиоценоза влагалища и методы его коррекции в разные возрастные периоды женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(1):90-93.
4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012.
5. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(4):27-31.

6. Евсева М.М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;1:54-59.
7. Уткин Е.В., Артымук Н.В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория: методические рекомендации. Кемерово; 2007.
8. Брынцева И.А., Самокруева М.А., Цибизова А.А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное». *Международный журнал экспериментального образования*. 2013;11(1):183-184.
9. Цуригова З.А., Черникина О.Г., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. Использование грязи «Гинакская» в медицине (обзор литературы). *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(4):123-127.
10. Черникина О.Г., Цуригова З.А., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. Эффективность пелоидотерапии при бактериальном вагинозе у женщин с невынашиванием беременности и в климактерии. *Врач-аспирант*. 2015;5.2:294-302.

УДК: 618.15-007

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Л. В. Степанян, О. Г. Черникина, С. П. Синчихин, К. С. Эльдерова, З. А. Цуригова

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 414000, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82.

E-mail: lus-s84@mail.ru

В статье представлены данные сравнительного анализа микробиоценоза влагалища у женщин, имеющих не менее 3-х эпизодов клинического проявления бактериального вагиноза (БВ) в течение года по сравнению с данными женщин, у которых отсутствуют признаки данного заболевания. Выявлено, что при рецидивирующем БВ снижено количество лактобактерий, и есть наличие определенной ассоциации микроорганизмов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микробиоценоз, фемофлор-16.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MICROBIOCENOSIS OF VAGINA IN THE PRESENCE AND ABSENCE OF CLINICAL SIGNS OF BACTERIAL VAGINOSIS

L. V. Stepanyan, O. G. Chernikina, S. P. Sinchikhin, K. S. Elderova, Z. A. Tsurigova

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

The article presents a comparative analysis of data microbiocenosis of the vagina in women, with at least 3 episodes of clinical symptoms of bacterial vaginosis (BV) during the year compared with the data of women who have no signs of the disease. It was revealed that in patients with recurrent BV reduced the number of lactic acid bacteria and the presence of certain microorganisms association.

Keywords: bacterial vaginosis, microbiocenosis, femoflor-16.

Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии, при этом наиболее частой причиной обращаемости пациенток в женские консультации являются патологические влагалищные выделения, связанные с бактериальным вагинозом. По данным разных авторов, распространённость данного заболевания составляет от 5 до 80% [1–5].

В литературе имеются различные данные о микробиологических особенностях у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ). Внедрение новых технологий в молекулярной диагностике позволило установить, что *Gardnerella vaginalis* не является единственным микроорганизмом, участвующим в развитии БВ [4, 6, 7].

Цель исследования – провести сравнительный анализ микробиоценоза влагалища у женщин при наличии и отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование по изучению микробиоценоза влагалища у 240 женщин (основная группа), имеющих не менее 3-х эпизодов клинического проявления бактериального вагиноза в течение года, а также 100 женщин (группа сравнения) с отсутствием признаков данного заболевания. Следует отметить, что у всех пациенток были исключены за-

болевания, передающиеся половым путем. Средний возраст исследуемых пациенток составил $30 \pm 10,5$ лет (от 20 до 50 лет).

Проводились бактериологические исследования влагалищного отделяемого, а также диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью теста «Фемофлор-16».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты культурального исследования представлены в таблице 1. Как видно из указанной таблицы, во влагалищном отделяемом у пациенток основной группы наиболее часто встречались такие микроорганизмы как: *G. Vaginalis* (100,0%), *Bacteroides* spp. (82,5%), *Mobiluncus* spp. (47,9%), *Prevotella* spp. (27,1%), *Peptostreptococcus* spp. (22,5%), *Fusobacterium* spp. (5%). Отсутствовала лактобациллярная флора у 11 (4,6%) пациенток данной группы, а у остальных 229 (95,4%) женщин она обнаруживается в сниженном титре (10^2 - 10^5 КОЕ/мл). Обращало на себя внимание, что *G. Vaginalis* в высоком титре (10^7 КОЕ/мл) обнаруживаются у подавляющего большинства – 234 (97,5%) пациентки основной группы, лишь у 6 (2,5%) пациенток этой группы титр данного микроорганизма находился в диапазоне от 10^5 до 10^6 КОЕ/мл (табл. 1). Следует отметить, что такие

микроорганизмы, как *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* и *Prevotella*, выявились у женщин из основной группы в титре $>10^5$ КОЕ/мл, что не встречалось в группе сравнения (табл. 1).

В группе сравнения доминирующую флору

представляли лактобактерии, которые во всех образцах этой группы диагностировались в титре более 10^7 КОЕ/мл. Вместе с тем, у 6 (6%) женщин обнаруживался диагностически значимый уровень *G. Vaginalis* (10^4 КОЕ/мл).

Таблица 1

Частота выявления микроорганизмов при бактериологическом исследовании

Микроорганизмы	Группа	
	основная (n=240)	сравнения (n=100)
<i>Lactobacillus</i> spp (10^7 КОЕ/мл)	-	100 (100%)
<i>Lactobacillus</i> spp ($<10^5$ КОЕ/мл)	240 (100%)	-
<i>G. Vaginalis</i>	240 (100%)	6 (6%)
<i>Mobiluncus</i> spp.	115 (47,9%)	-
<i>Peptostreptococcus</i>	54 (22,5%)	2 (2%)
<i>Prevotella</i>	65 (27,1%)	-
<i>Bacteroides</i> spp.	198 (82,5%)	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	12 (5%)	-
<i>Proteus</i>	17 (7,1%)	-
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (0,8%)	6 (6%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2 (0,8%)	4 (4%)
Enterobacteriaceae	38 (16%)	10 (10%)
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	12 (5%)	-

Условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, *E. coli*) встречались в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл) у пациенток обеих групп, тогда как дрожжеподобные грибы *Candida* в титре более 10^4 КОЕ/мл обнаруживались только в основной группе – у 12 (5%) женщин (табл. 1).

Нами проведена оценка микробиоценоза влагалища с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология»). С помощью данной тест-системы можно проводить абсолютную и относительную оценку биотопа урогенитального тракта. Данные показатели рассчитываются при помощи программного обеспечения прибора ДТ96.

Согласно существующей классификации по результатам данного теста разделяют следующие виды биоценозов влагалища:

1. Нормоценоз (абсолютный нормоценоз) – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его

составе составляет более 90% относительно общей бактериальной массы (ОБМ), количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. менее 10^4 гз/мл.

2. Относительный нормоценоз – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе составляет более 90% относительно ОБМ, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. более 10^4 гз/мл.

3. Умеренный (аэробный или анаэробный) дисбаланс – вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий определяется в пределах 10-90% относительно ОБМ и увеличена доля аэробов или анаэробов.

4. Выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный) дисбаланс – вариант биоценоза, при котором доля аэробов или анаэробов достигает 90% относительно ОБМ, а доля лактобактерий снижается менее 10% относительно ОБМ.

Полученные данные нашего исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды биоценозов влагалища по данным теста «Фемофлор16»

Виды биоценоза	Основная группа (n=240)	Группа сравнения (n=100)
Нормоценоз	-	85 (85%)
Относительный нормоценоз	-	13 (13%)
Умеренный дисбиоз	24 (10%)	2 (2%)
Выраженный дисбиоз	216 (90%)	-

Как видно из представленной таблицы, у пациенток с рецидивирующим БВ в 90% наблюдений обнаруживался выраженный дисбиоз влагалища, а в 10% – умеренный.

В группе сравнения у 85% женщин был выявлен абсолютный нормоценоз, у 13% – относительный нормоценоз, так как было отмечено увеличение до 10^4 гз/мл титра таких микроорганизмов, как

Ureaplasma spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. В этой группе у 2 (2%) женщин по результатам теста установлен умеренный дисбиоз, который проявлялся снижением титра лактобактерий и незначительным подъемом титра *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.

Одним из критериев теста «Фемофлор-16» является относительный количественный показатель. Данный показатель является более точным и объективным и показывает количество микроорганизмов различных групп по отношению к общей бактериальной массе (ОБМ) (рис. 1).

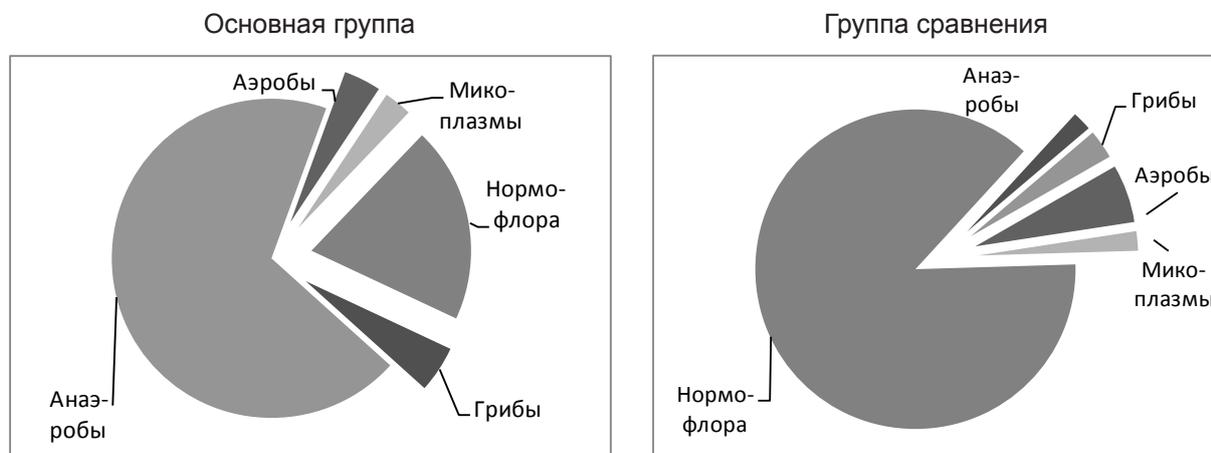


Рис. 1. Отношение различных групп микроорганизмов влагалища к общей бактериальной массе.

Данные, представленные на рисунке 1, убедительно показывают, что доминирующей флорой у клинически здоровых женщин являются лактобактерии, тогда как на долю всех остальных групп микроорганизмов приходится лишь 6% от ОБМ.

Среди женщин с клиническими проявлениями БВ преобладает условно-патогенная флора, причем чаще за счет анаэробных микроорганизмов. Кроме того, необходимо отметить, что у женщин с рецидивирующим БВ

ОБМ несколько выше в сравнении с группой женщин без клинических проявлений БВ ($10^{8,6}$ против $10^{7,3}$ гз/мл по группам соответственно) (рис. 2).

Анализируя количественную оценку микрофлоры влагалища, необходимо отметить, что уровень лактобактерий варьирует от 10^0 до $10^{5,6}$ гз/мл в образцах, полученных от женщин основной группы, причем титр лактобацилл 10^0 выявлен у 31 (12,9%) пациентки.

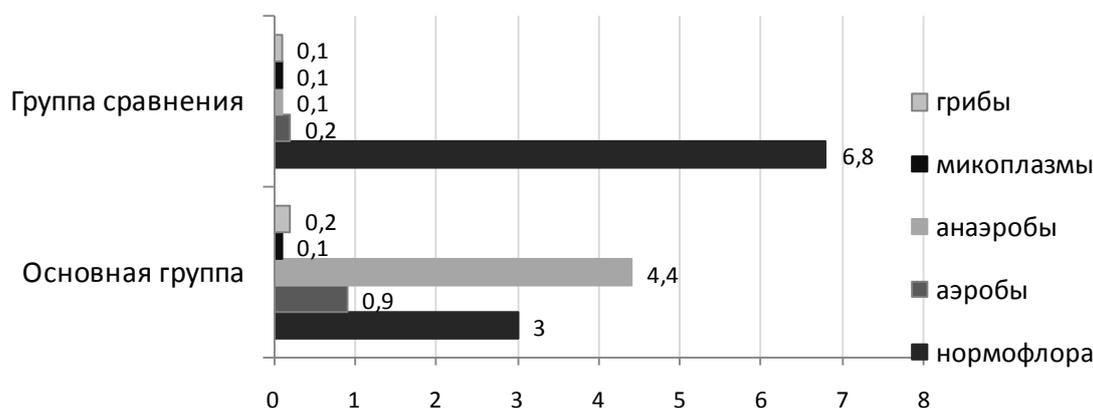


Рис. 2. Общая бактериальная масса у женщин обеих групп.

Среди женщин без клинических проявлений сниженное количество лактобактерий выявлялось только в 2% случаев, при этом титр лактобактерий составлял $10^{5,9}$ - $10^{6,2}$ гз/мл. Во всех же остальных наблюдениях уровень лактобактерий у женщин группы сравнения находился в диапазоне 10^7 - $10^{7,8}$ гз/мл.

Частота встречаемости различных условно-патогенных микроорганизмов у пациенток сравни-

ваемых групп представлена в таблице 3. Как видно из данной таблицы, видовой состав микрофлоры влагалища у пациенток основной группы был разнообразным, однако, в основном, был представлен факультативными анаэробами. Среди доминирующей флоры встречались такие микроорганизмы, как *Gardnerella vaginalis*/ *Prevotella bivia*/ *Porphyromonas* spp. ($10^{5,9}$ - $10^{8,7}$ гз/мл), *Atopobium vaginae* ($10^{3,9}$ - $10^{7,9}$ гз/

мл), *Mobiluncus* spp./ *Corynebacterium* spp. ($10^{2.7}$ - $10^{6.4}$ гз/мл), *Lachnobacterium* spp./ *Clostridium* spp. ($10^{3.9}$ - $10^{5.5}$ гз/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($10^{2.6}$ - $10^{6.8}$ гз/мл), *Megashaera* spp. ($10^{5.7}$ - $10^{6.6}$ гз/мл), *Eubacterium* spp. ($10^{4.8}$ - $10^{7.6}$ гз/мл), *Leptotrichia* spp./ *Fusobacterium* spp. ($10^{6.9}$ - 10^8 гз/мл).

Среди перечисленных выше представителей анаэробной флоры у женщин в группе сравнения встречались только: *Gardnerella vaginalis*/ *Prevotella bivia*/ *Porphomonas* spp. (у 13% женщин в титре $10^{3.9}$ - $10^{6.7}$ гз/мл), *Eubacterium* spp. (у 9% – в титре $10^{2.8}$ - $10^{3.6}$ гз/мл), *Lachnobacterium* spp./ *Clostridium* spp. (у 2% – в титре $10^{1.9}$ - $10^{2.1}$ гз/мл) и *Leptotrichia* spp./ *Fusobacterium* spp. (у 1% – в титре $10^{2.9}$ гз/мл). Следует отметить, что такие анаэробы, как *Atopobium vaginae*, *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus*

spp./ *Corynebacterium* spp., *Megashaera* spp., у женщин в группе сравнения не встречались. Это еще раз подчеркивает специфичность вышеперечисленных микроорганизмов в формировании анаэробного дисбиоза влагалища.

Грибы *Candida* spp. были выявлены в титрах 10^3 - $10^{4.3}$ гз/мл у 18,8% пациенток основной группы и не встречались в диагностически значимом количестве ни в одном образце у женщин из группы сравнения (табл. 3).

Среди аэробных представителей условно-патогенной флоры у женщин с рецидивирующим БВ чаще выявлялись: *Streptococcus* spp. в титре $10^{2.1}$ - $10^{3.7}$ гз/мл, *Staphylococcus* spp. – $10^{5.8}$ гз/мл и *Enterobacterium* spp. – $10^{3.1}$ - $10^{4.9}$ гз/мл у 12,1%, 4,6% и 2,9% пациенток соответственно.

Таблица 3

Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов по данным теста «Фемофлор-16»

Микроорганизм		Группа			
		основная (n=240)		сравнения (n=100)	
		абс.	%	абс.	%
Анаэробы	Gardn/Prev/Porph	210	87,5	13	13%
	<i>Mobiluncus</i> spp.	90	37,5	-	-
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	54	22,5	-	-
	<i>Eubacterium</i> (<i>Bacteroides</i>)	60	25	9	9
	<i>Megashaera</i> spp.	60	25	-	-
	<i>Atopobium vaginae</i>	126	52,5	-	-
	<i>Leptotrichia</i> spp.	12	5	1	1
	<i>Lachnobacterium</i> spp	66	27,5	2	2
Аэробы	<i>Enterobacteriaceae</i>	7	2,9	2	2
	<i>Streptococcus</i> spp.	29	12,1	7	7
	<i>Staphylococcus</i> spp.	11	4,6	-	-
Микоплазмы	<i>Mycoplasma</i> spp.	18	7,5	1	1
	<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	24	10	1	1
	<i>Candida</i> spp.	19	18,8	-	-

В группе сравнения *Streptococcus* spp. и *Enterobacterium* spp. диагностировался в титрах $10^{2.8}$ - $10^{3.1}$ гз/мл и $10^{2.4}$ - $10^{3.6}$ гз/мл у 7% и 2% женщин соответственно. Это означает, что у женщин данной группы при определенных условиях возможно развитие клинических проявлений влагалищных дисбиотических нарушений.

В группе пациенток с клиническими появлениями дисбиоза влагалища достоверно чаще, чем у женщин другой группы, выявлялись *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* (*urealyticum*+*parvum*): 7,5% против 1% и 10% против 1% женщин по группам соответственно (табл. 3).

Необходимо еще раз отметить, что женщины из группы сравнения не имели жалоб на патологические влагалищные выделения. Вместе с тем, проведенные исследования с помощью теста «Фемофлор-16»

позволили выявить начальные стадии изменения микроценоза влагалища у некоторых женщин из этой группы и говорить о развитии в будущем клинических проявлений бактериального вагиноза. Кроме того, наши исследования показали, что данная методика определения биоценоза влагалища имеет ряд преимуществ перед бактериологическим методом. Применение ПЦР в реальном времени позволяет определить количественное соотношение различных групп микроорганизмов и трудно культивируемые облигатно-анаэробные грамположительные бактерии (*Atopobium vaginae*), а также облигатно-анаэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Prevotella*, *Veilonella* spp., *Porphomonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Megashaera*, *Dialister*, *Lachnobacterium*) за короткий (2,5 часа) период времени.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, сравнительный анализ микробиологической картины у женщин с клиническими проявлениями и отсутствием признаков дисбиоза влагалища свидетельствует, что биоценоз влагалища у пациенток с рецидивирующим БВ характеризуется сниженным количеством лактобактерий и наличием определенной ассоциации микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* spp. и *Megashaera*.

2. Для раннего выявления дисбиотических нарушений влагалища следует проводить микробиологическое исследование с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени («Фемофлор-16»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:123-129.

2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Календжян А.С., Чотчаева А.И., Архипова М.П. Эффективная

коррекция нарушений биоценоза влагалища вне- и во время беременности: почему это важно и что нового? *Доктор. Ру*. 2010;7(Ч. 1);20-26.

3. Синчихин С.П., Черникина О.Г., Мамиев О.Б. Современные аспекты бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2013;8:19-24.

4. Тумбинская Л.В., Ворошила Е.С., Донников А.Е., Плотко Е.Э., Байрамова Г.Р. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Акушерство и гинекология*. 2011;1:66-70.

5. Черникина О.Г., Цуригова З.А., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. Эффективность пеллоидотерапии при бактериальном вагинозе у женщин с невынашиванием беременности и в климактерии. *Врач-аспирант*. 2015;5.2:294-302.

6. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis. *Am Fam Physician*. 2011 Apr 1;83(7):807-815.

7. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Дорофеева Л.А. Комплексная терапия бактериального вагиноза с применением комбинированного препарата генферон. *АГ-инфо*. 2006;4:30-32.

УДК: 618/211/.514-007.44:616.62-008.222+159.96]-079

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ СТЕПЕНЯХ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

А. В. Чурилов^{1,2}, Е. Д. Минович¹, С. А. Петренко¹, А. Д. Попандопуло², О. В. Носкова¹¹Кафедра акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Адрес переписки: 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16.

E-mail: contact@dnmu.ru

В работе определены критерии диагностики стрессового недержания мочи при тяжелых степенях генитального пролапса и оценена эффективность симультанной хирургической коррекции данной патологии. Установлено, что стрессовое недержание мочи отмечается у каждой третьей женщины, имеющей тяжелые степени генитального пролапса. При этом только в 28,6% случаев больные указывают на наличие данных нарушений. 14% пациенток, страдающих затрудненным мочеиспусканием, имеют скрытую форму недержания мочи, обусловленную клапанным механизмом ее удержания в связи с выраженными нарушениями анатомии переднего влагалищного сегмента и опущением мочевого пузыря. Учитывая вышеизложенное, необходимо на этапе предоперационного обследования тщательное выявление данных нарушений, что обеспечит адекватный выбор комбинации способов хирургического лечения пролапса с включением антистрессовых операций.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, диагностика, пролапс тазовых органов.

CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF THE STRESSFUL INCONTINENCE OF URINE AT HEAVY DEGREES OF THE PROLAPSE OF PELVIC ORGANS AT WOMEN

A. V. Churilov^{1,2}, E. D. Mirovich¹, S. A. Petrenko¹, A. D. Popandopulo², O. V. Noskova¹¹Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky²Institute of emergency and reconstructive surgery named after V.K. Gusak

The paper defines the criteria for the diagnosis of stress urinary incontinence with severe genital prolapse and evaluated the effectiveness of simultaneous surgical correction of this pathology. It was found that stress incontinence is celebrated every third woman who has a severe degree of genital prolapse. However, only 28.6% of patients indicate a data disorders. 14% of patients suffering from difficulty of urination have a latent form of urinary incontinence due to the valve mechanism of its retention in connection with severe vaginal anatomy of the anterior segment and prolapse of the bladder. Given the above, it is necessary at the stage of thorough preoperative detection of data breaches that will provide an adequate range of combinations of methods of surgical treatment of prolapse with the inclusion of anti-stress operations.

Key words: stress incontinence, diagnosis, pelvic organ prolapse.

Сочетание стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов в связи с общностью этиопатогенетических факторов встречается примерно в 30% случаев [1, 2]. Хирургическая коррекция при данных патологических состояниях в большинстве случаев выполняется с использованием вагинального доступа, что обуславливает целесообразность производства симультанных вмешательств [3, 4].

Вместе с тем, диагностика стрессовой инконтиненции мочи при генитальном пролапсе представляет значительные трудности. С одной стороны, это вызвано тем, что пациентки неохотно указывают на наличие данных нарушений, с другой стороны – изменением механизма удержания мочи при выраженных опущениях передней стенки влагалища и мочевого пузыря, обусловленных перегибом уретры [5]. Этим объясняются полученные рядом авторов данные о том, что после проведения реконструктивных операций по поводу генитального

пролапса у пациенток часто проявляются ранее отсутствовавшие симптомы недержания мочи [6, 7].

Целями настоящего исследования явились определение критериев диагностики стрессового недержания мочи при тяжелых степенях генитального пролапса и оценка эффективности симультанной хирургической коррекции данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи на этапе предоперационного обследования у 342 женщин с пролапсом тазовых органов III и IV степени проведена диагностика стрессового недержания мочи. Наличие данной патологии определялось на основании жалоб пациенток и при проведении кашлевой пробы с наполненным мочевым пузырем в положении лежа, после репозиции пролапса с помощью тампона-апликатора, введенного во влагалище. Кроме того, при ультразвуковом исследовании проводилась оценка анатомии уретровезикального сегмента, критериями которой были длина уретры, ширина её

проксимального отдела, расположение дна мочевого пузыря по отношению к верхнему краю симфиза, угол между осью уретры и сагиттальной осью (угол альфа) в покое и при натуживании. С целью коррекции стрессового недержания мочи применялась трансобтураторная уретропексия (TVT-o). Оценка отдаленных результатов проведена через 2 года после хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении жалоб больных указания на подтекание мочи при напряжении имели место у 32 пациенток. Проведение пробы Бони показало наличие стрессового недержания еще у 47 больных. Следовательно, более половины женщин с наличием данных симптомов, несмотря на обращение за медицинской помощью по поводу выраженных нарушений влагалищной анатомии, предпочитают скрывать факт недержания. Затруднения при мочеиспускании в связи с выраженным цистоцеле испытывали 236 женщин (69,2% пациенток с III и IV степенями генитального пролапса). Вместе с тем, при проведении пробы Бони после репозиции пролапса недержание мочи было диагностировано у 33 женщин (13,98% от числа пациенток с затрудненным мочеиспусканием). При проведении ультразвукового исследования у этих больных были выделены три типа недержания. Первый тип – гипермобильность уретровезикального сегмента (в покое анатомия уретры не нарушена, при нагрузке ротация угла альфа более 20 градусов). Второй тип – дислокация и гипермобильность уретры. Третий тип – сфинктерная недостаточность (расширение проксимального отдела уретры и воронкообразная деформация её в покое).

Следовательно, клапанный механизм удержания мочи вследствие перегиба уретры в связи с выпадением мочевого пузыря отмечается почти в 14% случаев тяжелых форм генитального пролапса, а общее количество больных с данной патологией в сочетании с генитальным пролапсом составляет 32,8%.

Хирургическая коррекция стрессового недержания мочи была проведена у всех 112 пациенток одновременно с хирургическим лечением основного заболевания. В течение первых 6 месяцев наблюдения имел место один случай эрозии передней стенки влагалища над эндопротезом, потребовавший его частичного иссечения. Оценка отдаленных результатов лечения была проведена у 77 пациенток. Случаев рецидива недержания мочи не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, стрессовое недержание мочи отмечается у каждой третьей женщины, имеющей тяжелые степени генитального пролапса. При этом только в 28,6% случаев больные указывают на наличие данных нарушений. 14% пациенток, страдающих затрудненным мочеиспусканием, имеют скрытую форму недержания мочи, обусловленную клапанным механизмом ее удержания в связи с выраженными нарушениями анатомии переднего влагалищного сегмента и опущением мочевого пузыря.

2. Учитывая вышеизложенное, необходимо на этапе предоперационного обследования тщательное выявление данных нарушений, что обеспечит адекватный выбор комбинации способов хирургического лечения пролапса с включением антистрессовых операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sliker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, Steegers-Theunissen RP, Burger CW, Vierhout ME. Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb;200(2):184.e1-7.

2. Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of Pelvic Floor Dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Sep;36(3):421-443.

3. Шульгин А.С. Хирургическая тактика при пролапсе тазовых органов и стрессовом недержании мочи у женщин. *Урология.* 2014;4:25-29.

4. Bruce RG, El-Galley RE, Galloway NT. Paravaginal defect repair in the treatment of female stress urinary incontinence and cystocele. *Urology.* 1999 Oct;54(4):647-651.

5. Русина Е.И., Беженарь В.Ф. Комплексное уродинамическое исследование при осложненных формах пролапса тазовых органов у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;LVIII(5):45-46.

6. Караева К.Ю., Владимиров В.Г., Каппушева Л.М., Курцер М.А. Динамика клинических проявлений пролапса тазового дна от первых симптомов до развития полного симптомокомплекса. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2011;5:30-32.

7. Попов А.А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2001.

УДК: 616.093.1:616-089.4: 618.4: 618.2

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ж. А. Эльжорукаева, А. А. Михельсон, О. Д. Саргсян, А. А. Григорянц, Т. Г. Арутюнян, О. М. Коган
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
E-mail: elzhorukaeva@mail.ru

Одной из актуальных проблем в современном акушерстве, ведущей не только к снижению рождаемости, но и оказывающей отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщины, является невынашивание беременности. Полиэтиологический симптомокомплекс невынашивания беременности можно расценивать как проявление дисбаланса в сосуществовании репродуктивной системы и других, в первую очередь жизненно важных, систем организма.

Ключевые слова: невынашивание беременности, ангиогенез, сперматогенез.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN MISCARRIAGE

G. A. Elzhorukaeva, A. A. Mihelson, O. D. Sargsyan, A. A. Grigoryants, T. G. Arutyunyan, O. M. Kogan
Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

One of the important problems in modern obstetrics, leading not only to a decrease in the birth rate, but also has a negative impact on women's reproductive health is a miscarriage. Polyetiologic complex of symptoms of pregnancy loss can be viewed as a manifestation of an imbalance in the coexistence of the reproductive system and other, primarily vital systems.

Key words: miscarriage, angiogenesis, spermatogenesis.

К концу XX века перинатальная медицина стала основой для улучшения здоровья будущих поколений во всех странах мира. Завершается переход от стремления снизить перинатальную смертность к главной цели – улучшению здоровья плода и новорожденного [1, 2].

В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к ранним срокам беременности – к первому триместру, так как именно в этот период происходит формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности [3, 4]. Кроме того, в более поздние сроки беременности при возникновении осложнений и наличии у женщины экстрагенитальной патологии усложняются вопросы оценки состояния фетоплацентарной системы и плода и выбор акушерской тактики.

Исследования последних лет показали, что формирование акушерских осложнений начинается с ранних сроков беременности, образуется единая функциональная система «мать-плацента-плод», образующаяся сразу после зачатия, обеспечивающая поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины [5–7].

Нормальное развитие функциональной системы «мать-плацента-плод», по данным литературы [8], зависит от достаточной оксигенации и обмена веществ в месте инвазии синцитиотрофобласта. По мнению автора, для этого необходима соответствующая

трансформация спиральных артерий миометрия и образование новых сосудов – неоангиогенез.

Процессы неоваскулогенеза (ангио- и васкулогенез) находятся под контролем факторов роста и вазоактивных соединений [9, 10]. В то же время отсутствие в доступной литературе систематизированных сведений о роли факторов роста в формировании акушерских осложнений в ранние сроки беременности, возможностях диагностики, профилактики и, главное, этиотропной терапии выявленных нарушений обосновали необходимость изучения некоторых звеньев патогенеза.

Одними из наиболее частых причин формирования хронического страдания плода являются угрожающее и начавшееся прерывание беременности, наиболее часто отмечаемые у женщин с привычной потерей беременности [11]. Следовательно, медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на репродуктивное здоровье женщин ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины [12, 13].

Проблема невынашивания беременности не может быть решена только в ходе гестационного процесса. В настоящее время все большее значение отводится необходимости прегравидарной подготовки супружеской пары при планировании беременности. В современной литературе есть работы, в которых отмечено, что отсутствие реабилитационных мероприятий после перенесенного случая невынашивания беременности в 50% случаев приводит к

выкидышу при повторной беременности [14, 15]. В литературе проблема прегравидарной подготовки супружеской пары при планировании беременности рассматривалась задолго до ее наступления, однако этот вопрос был направлен преимущественно на женщину, а «мужской» фактор в этих работах не учитывался [16–21].

Роль «мужского» фактора в генезе невынашивания беременности, перинатальной патологии изучалась в работах еще в 2000 годы [22], где показано, что отец имеет «прямое, в равной степени с матерью» отношение к самопроизвольным выкидышам.

Исключительная важность вышеуказанных факторов в процессе беременности и отсутствие достаточных знаний об их роли в формировании акушерской патологии определили цель настоящего исследования: изучить динамику продукции и рецепции ангиогенных факторов роста, доказать роль мужского фактора в невынашивании беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 150 женщин, алгоритм обследования которых включал в себя использование всех современных методов оценки функционального состояния плода и матери в I триместре. Пациентки были разделены на три клинические группы. I группу составили 50 пациенток с физиологическим течением беременности, во II группу были включены 50 женщин с угрозой прерывания беременности, и III клиническую группу составили 50 пациенток с неразвивающейся беременностью.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая в сроке гестации 8-10 недель беременности. У женщин III клинической группы на момент забора крови беременность развивалась.

Все пациентки давали информированное согласие на проведение обследования. По возрасту,

паритету родов, соматическому анамнезу все группы были сопоставимы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Содержание эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β) и растворимого рецептора трансформирующего фактора роста-β (Smad-4) определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с протоколами исследования фирм разработчиков. Сдача спермограммы осуществлялась после 3-5 дневного воздержания, определялись показатели согласно принятому протоколу.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирма StatSoft.Inc). Однородность дисперсий определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1. Как следует из таблицы 1, в сыворотке крови обследованных женщин содержание эпидермального фактора роста, играющего ключевую роль в имплантации, росте и дифференцировке плаценты, при невынашивании беременности выше в 2 раза (II и III группы), чем при физиологической беременности. Аналогичная, хотя и менее выраженная направленность изменений имеет место и для ТФР-β, концентрация которого в группе с невынашиванием беременности в 1,8 раз – в группе женщин с угрозой прерывания и 1,6 раз – в группе пациенток с неразвивающейся беременностью выше соответствующих величин при физиологической беременности. Вероятно, нарушение экспрессии ТФР-β на ранних этапах беременности приводит к нарушению процессов гестации и может привести даже к потере беременности.

Таблица 1

Содержание факторов роста, их рецепторов и прогестерона при физиологическом течении и невынашивании беременности

Показатель/группы	Физиологическая беременность	Угроза прерывания беременности	Неразвивающаяся беременность
ЭФР, пкг/мл	160±16,1	320±22,3	320±22,2
ТФР-β, пкг/мл	114±6,5	206±16	182,4±12,9
Рецептор ТФР-β, пкг/мл	0,7±0,03	1,77±0,12	1,5±0,09
Достоверность	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Анализ спермограмм показал, что в группе беременных с физиологическим течением беременности в спермограмме нарушения отмечались только у 5% супругов, в группе с угрозой прерывания беременности у 63% женщин супруги имели нарушения сперматогенеза, а в группе с неразвивающейся

беременностью у 85% супругов отмечалась азооспермия. Для полноты анализа и исключения инфекционного фактора невынашивания беременности проведен мониторинг пациенток всех клинических групп на инфекции. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Инфекционный статус пациенток клинических групп

Инфекционный статус	I группа n=50		II группа n=50		III группа n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисбиоз цервикального канала	51	30	30	60	36	72
Урогенитальный хламидиоз	-	-	16	32	17	34
Трихомониаз	-	-	7	14	6	12

Анализ полученных данных позволил установить, что инфекции, передаваемые половым путем, выявлялись только у беременных II и III групп (в 46% и в 46% соответственно). Урогенитальный хламидиоз являлся доминирующим заболеванием в исследуемых группах (32% и 34%). Трихомониаз встречался в 14% и 12% случаев у женщин II и III групп соответственно. Важно отметить, что дисбиоз цервикального канала наблюдался у беременных всех клинических групп.

ВЫВОДЫ

Все вышеизложенное позволяет сделать следующее заключение:

1. Патологическая экспрессия эпидермального и трансформирующего факторов роста- β отмечается при осложненном течении беременности, что может свидетельствовать о нарушении процессов ангиогенеза в месте инвазии трофобласта.

2. Повышенная экспрессия трансформирующего фактора роста- β сопровождается недостаточной выработкой растворимого рецептора трансформирующего фактора роста- β (Smad-4).

3. Мужской фактор в патогенезе невынашивания беременности занимает одну из важных позиций.

4. Для снижения риска репродуктивных потерь всем пациенткам с привычным невынашиванием беременности необходимо рекомендовать обследование супружеской пары на этапе предгравидарной подготовки или в сроке до 12 недель гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.М., Побединский Н.М. Значение нарушений гемодинамики в матке в генезе привычного невынашивания беременности в I триместре. *Акушерство и гинекология*. 2006;4:27-30.

2. Краснополюцкий В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Шаповаленко С.А., Мельник Т.Н., Липовенко Л.Н., Меньшикова Н.С. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;6(3):66-71.

3. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путём, – проблема настоящего и будущего. *Гинекология*. 2007;9(1):9-11.

4. Кулаков В.И. Новая концепция специализированной хирургической помощи плоду и новорожденному ребенку с врожденными пороками развития. Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»; 2005 октябрь 11-14; Москва: МЕДИ Экспо; 2005.

5. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.

6. Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Антифосфолипидный синдром (от сомнительных до катастрофических форм) в акушерской практике. *Омский научный вестник*. 2005;1:27-29.

7. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 2006.

8. Посисеева Л.В., Васильева Т.П. Компьютерные технологии на современном уровне. Материалы пленума Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов. М.; 2000.

9. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Милованова А.П. М.: МИА; 2004.

10. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные и нерешенные вопросы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(4):7-11.

11. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.

12. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза: тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. *Гинекология*. 2002;4(4):154-155.

13. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;7(2):62-64.

14. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;LVI(3):129-133.

15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. М.: Медицина; 2004.

16. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА; 2007.
17. Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P. Antibiotic prophylaxis to prevent postabortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomized controlled trial. *BJOG*. 2001 Apr;108(4):396-402.
18. Hughes G, Catchpole M, Rogers PA, Brady AR, Kinghorn G, Mercey D, Thin N. Comparison of risk factors for four sexually transmitted infections: results from a study of attenders at three genitourinary medicine clinics in England. *Sex Transm Infect*. 2000 Aug;76(4):262-267.
19. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4213-4224.
20. Lu R, Wang N, Zhao J. Investigation of intrauterine microbes after intrauterine operation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1998 Mar;33(3):168-169.
21. Shelton JD. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet*. 2001 Feb 10;357(9254):443.
22. Wulff C, Wilson H, Dickson SE, Wiegand SJ, Fraser HM. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy. *Biol Reprod*. 2002 Mar;66(3):802-812.

УДК: 618.164-08-053.2/6

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

И. И. Иванов, Е. В. Попова-Петросян, А. А. Довгань*Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»***Адрес переписки:** 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.**E-mail:** elena-krwm@mail.ru

При обзоре современной литературы наиболее важным направлением в охране репродуктивного здоровья детей и подростков является, наряду с широким использованием современных методов лабораторного обследования, позволяющих своевременно выявлять и лечить урогенитальные инфекции, снижение агрессивного ведения вульвитов и вульвовагинитов у девочек.

Ключевые слова: дети, подростки, вульвовагинит, хламидиоз.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF UROGENITAL INFECTIONS IN CHILDREN

I. I. Ivanov, H. V. Popova-Petrosyan, A. A. Dovgan*Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky*

In reviewing the current literature: the most important area of reproductive health in children and adolescents is in addition to the extensive use of modern methods of laboratory examination to timely identify and treat urogenital infections, reduction of aggressive conduct of vulvitis and vulvovaginitis in girls.

Key words: children, teenagers, vulvovaginitis, chlamydia.

В рамках концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года обеспечение и сохранение здоровья детей и подростков обозначено одним из наиболее значимых перспективных вкладов в репродуктивный, интеллектуальный, экономический, политический и нравственный резерв общества [1]. Несмотря на существенную модернизацию службы охраны репродуктивного здоровья девочек в последние 5 лет, наблюдается сохранение тенденции к увеличению заболеваний органов репродуктивной системы [2–4]. Одними из основных причин данной ситуации являются сопутствующие хронические соматические заболевания и воздействие на организм вредных факторов внешней среды. Распространенность заболеваний половой сферы среди девочек и девушек составляет от 10 до 12% в зависимости от возраста. В структуре гинекологической заболеваемости наибольший удельный вес занимают воспалительные заболевания наружных половых органов (от 55 до 77%), синехии половых губ (от 38 до 56%), дисменорея – около 60%, далее следуют нарушения менструальной функции (от 7 до 17%) и темпов полового развития (от 1 до 13%), травмы половых органов (от 0,9 до 8%), новообразования (от 0,2 до 2,5%) и пороки развития (от 0,1 до 9%). Частота гинекологических заболеваний значительно возрастает в 11–18 лет, поскольку именно в этом возрасте активизируется деятельность яичников и гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарного комплекса [5, 6].

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза во всём мире представляют со-

бой сложную и недостаточно изученную проблему с серьёзными медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Актуальность этой темы во многом обусловлена чрезвычайно высокой частотой указанных патологических состояний, занимающих до настоящего времени первое место в структуре гинекологических болезней, а также отсутствием тенденции к снижению заболеваемости [7, 8].

Вопросы лечения и профилактики у детей и подростков воспалительных поражений половых органов являются чрезвычайно актуальными, так как рецидивы и хроническое течение воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции. *Chlamydia trachomatis* является безусловным патогеном (согласно доказательной медицине) и вызывает у детей младшего возраста вульвовагиниты, уретриты, уретроциститы, цервициты, сальпингиты. В литературе описан случай хламидийного пельвиоперитонита у девочки 4-х лет [9]. Экстрагенитальные очаги хламидийной инфекции формируются чаще при перинатальном инфицировании и представлены конъюнктивитами, назофарингитами, аденоидитами, тонзиллитами, пневмониями, отитами, проктитами. У новорожденных возможно развитие патологии центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта на фоне хламидийной инфекции. У детей также может развиваться болезнь Рейтера [10, 11].

Хламидии – патогенные для человека микроорганизмы, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами, обладающие тропизмом к клет-

кам цилиндрического, а возможно, и переходного эпителия. Хламидии не входят в состав нормальной микрофлоры, и обнаружение их указывает на наличие инфекционного процесса. Имеют своеобразный цикл развития. В организм человека проникает элементарное тельце (ЭТ) – зрелая инфекционная форма, которая внедряется в клетку хозяина и преобразуется в ней в ретикулярное тельце – незрелую неинфекционную форму. Ретикулярные тельца проходят бинарное деление, через 8-12 циклов превращаются в ЭТ, при этом происходит разрыв мембраны включения и нарушение целостности клетки. Клетка хозяина погибает, а вновь образующиеся ЭТ внедряются в новые клетки. Длительность этого процесса составляет 48-72 часа. В неблагоприятных для развития условиях возможна L-подобная трансформация и персистенция хламидий [12, 13].

Инфицирование хламидиями может происходить антенатально и во время родов и зависит от локализации и выраженности воспалительного процесса. При его локализации в области шейки матки заражение плода происходит интранатально, а при поражении труб, эндометрия, децидуальной оболочки, хориона и плодной оболочки – антенатально, в результате аспирации околоплодных вод и попадания возбудителя на слизистые оболочки конъюнктивы, дыхательных путей, вульвы или уретры. По данным Всемирной организации здравоохранения, 60-70% детей, родившихся от матерей, страдающих хламидийной инфекцией, оказываются инфицированными.

Вторым путем заражения хламидийной инфекцией является бытовой путь (при использовании общих предметов туалета, пользовании общей постелью и т.д.) [14, 15].

Третьей группой риска в отношении хламидийной инфекции являются сексуально активные подростки. Этому способствуют изменения в сексуальном поведении, наблюдаемые в последнее время: ранняя половая жизнь, частая смена партнеров и т.д. [16, 17].

Для диагностики урогенитальной инфекции используется ряд методик, различающихся чувствительностью, специфичностью, удобством применения. В настоящее время для диагностики урогенитальной инфекции рекомендуется использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), поскольку их преимущества над другими диагностическими тестами подтверждены многими исследованиями. МАНК – это группа методов, использующих в качестве мишени короткий участок ДНК или РНК, уникальный для того или иного вида возбудителя:

- ПЦР-воспроизведение *in vitro* небольшого фрагмента ДНК, строго специфического для данного вида возбудителя.
- Рибосомальная РНК-амплификация.
- Лигазная цепная реакция.

Основным и наиболее часто применяемым методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая идентифицировать множество возбудителей: хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, гарднереллы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, гонококки, трихомонады, а также возбудителей ВИЧ-инфекции, туберкулеза, сифилиса [18, 19].

В настоящее время пересмотрены подходы к выбору материала для исследования урогенитальных инфекций. Так, до недавнего времени, учитывая высокий тропизм к клеткам цилиндрического эпителия, проводили исследования соскобов из уретры, цервикального канала, прямой кишки. Теперь же предпочтительным материалом являются выделения из влагалища, взятые во второй фазе менструального цикла. Материалом для исследования могут быть выделения из мочевого тракта, эпителиальные клетки и первая порция утренней мочи. Для выявления *M. genitalium* и *U. urealyticum* рекомендуют проводить ПЦР-диагностику с количественным определением возбудителей [20, 21].

Лечение специфического инфекционного процесса должно носить комплексный характер, включающий санацию половых путей, нормализацию влагалищного микробиоценоза, общеукрепляющую терапию, восстановление иммунного статуса [22, 23].

При определении тактики лечения урогенитального хламидиоза необходимо учитывать следующие моменты:

1. После приема антибиотиков пенициллинового ряда, дробных доз других антибиотиков, хламидии принимают L-форму и становятся нечувствительными к любому виду терапии в течение 1-2 месяцев.
2. Ассоциация хламидий с трихомониазом или гарднереллезом требует первоочередного лечения сопутствующих инфекций и только затем – хламидиоза.
3. При наличии дисбактериоза кишечника инфекционный процесс приобретает затяжное течение, что требует повторных курсов антибиотикотерапии и усугубляет дисбактериоз.
4. Характер иммунологических нарушений.

Лечение урогенитального хламидиоза должно быть комплексным, этиотропным и включать коррекцию сопутствующей урогенитальной инфекции, дисбактериоза кишечника и нарушений иммунной системы. Центральным звеном в лечении хламидийной инфекции являются антибиотики. Поскольку хламидия – внутриклеточный паразит, то выбор препаратов, активных в отношении этого микроорганизма, ограничивается теми, которые накапливаются внутриклеточно [24, 25].

Клиническое значение генитальных микоплазм у детей младшего возраста в соответствии с требованиями доказательной медицины изучено недостаточно. Современному врачу для формирования клинической точки зрения очень ценно осмыслить

различия между бессимптомным носительством (так называемый промежуточный тип мазка), бактериальным вагинозом и истинным воспалительным процессом (вагинит, цервицит). Ещё один важнейший вопрос, требующий решения при лечении каждого конкретного случая инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии – эффективная профилактика рецидивов, немислимая без проведения второго этапа лечения, т.е. восстановления биоценоза влагалища [26, 27].

В норме влагалище у новорожденных девочек в первые часы жизни стерильно. К концу первых суток после рождения оно колонизируется аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами. Через несколько дней в вагинальном эпителии происходит накопление гликогена, который является идеальным субстратом роста для лактобактерий, и в вагинальной микрофлоре у новорожденных девочек начинают преобладать лактобактерии. Гормоны яичников, стимулируя рецепторную активность вагинального эпителия также способствуют активной адгезии лактобактерий на поверхности вагинального эпителия. Лактобактерии, в свою очередь, расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты. Это приводит к сдвигу pH вагинального содержимого в кислую сторону (до 3,8-4,5) и ограничению роста и размножения микроорганизмов, чувствительных к кислой среде. В этот период вагинальная микрофлора у новорожденных девочек имеет сходство с микрофлорой влагалища здоровых взрослых женщин [28, 29].

Через три недели после рождения у девочек происходит полное метаболизирование материнских эстрогенов. Эпителий становится тонким. Содержание гликогена в нем уменьшается. Это приводит к снижению количества нормальной микрофлоры, прежде всего лактобактерий, а также к снижению уровня органических кислот, которые продуцируются этими бактериями. В результате снижения уровня органических кислот происходит повышение pH вагинальной среды с 3,8-4,5 до 7,0. В микрофлоре начинают доминировать строго анаэробные бактерии [30, 31].

Начиная со второго месяца жизни и весь пубертатный период вплоть до активации овариальной функции происходит снижение общего количества микроорганизмов во влагалище у девочек по сравнению с периодом новорожденности [32].

В пубертатный период, с момента активации овариальной функции, в организме у девушек появляются «собственные», эндогенные эстрогены. Под влиянием этих эстрогенов в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген и происходит формирование так называемого «эстроген-стимулированного эпителия». На поверхности вагинальных эпителиоцитов повышается число рецепторных участков для адгезии лактобактерий [33]. Увеличива-

ется толщина эпителиального слоя. С этого момента лактобактерии вновь становятся доминирующими микроорганизмами во влагалище и в последующем сохраняют это положение на протяжении всего репродуктивного периода у женщин. Метаболизм лактобактерий способствует стабильному сдвигу pH вагинальной среды в кислую сторону до 3,8-4,5. В вагинальной среде повышается окислительно-восстановительный потенциал, и это все создает неблагоприятные условия для роста и размножения строго анаэробных микроорганизмов [34, 35].

Уникальный биоценоз влагалища женщины – сбалансированная система, где в норме кислая среда контролирует присутствие и численность микробных штаммов, а микрофлора, в свою очередь, обеспечивает кислотность вагинального секрета. Ключевые элементы этой экосистемы – влагалищный эпителий (неповреждённый многослойный плоский неороговевающий эпителий с достаточным содержанием гликогена в поверхностных клетках) и микроорганизмы, способные выжить в среде с заданными параметрами, не вызывая воспалительной реакции. Кроме лактобацилл (*L. Acidophilus*, *L. Jensenii* и *L. Crispatus* – 95-98% общей массы или 107-108 КОЕ на 1 мл), в состав нормальной влагалищной микрофлоры входит 109 анаэробных и 108 факультативных аэробных КОЕ на 1 мл содержимого. В небольшом количестве могут быть обнаружены *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и анаэробные бактерии (рода *Mobiluncus* и другие). При этом речь идёт лишь о выявляемых бактериях, на самом деле их многократно больше. Общее содержание бактерий в здоровой экосистеме влагалища составляет около 105-106 КОЕ/мл. Для поддержания активности и жизнеспособности лактобактерий необходимы: кислая среда; анаэробные условия; достаточное содержание в эпителии влагалища гликогена – их основного питательного субстрата [36, 37]. Лактобактерии ферментируют гликоген из десквамированного эпителия, что сопровождается выделением и накоплением молочной кислоты и перекиси водорода. Этот механизм в норме поддерживает необходимый pH влагалищного секрета и создаёт условия, комфортные для кислотоустойчивых микроорганизмов (к которым относятся и лактобактерии). Защитные свойства лактобактерий реализуются путём прямого действия перекиси водорода на условно-патогенные микроорганизмы, а также посредством естественного закисления до значения pH 4,0-4,5. У здоровых женщин репродуктивного возраста доминируют именно лактобактерии, продуцирующие перекись водорода – это 95-98% всех обитателей влагалища [38, 39].

Таким образом, достоверно известно, что нормальная бактериальная микрофлора различных участков тела, в том числе влагалища, препятствует

локальной инвазии патогенных микроорганизмов на всем протяжении жизни. Нарушения механизмов противоинфекционной защиты создают возможность для извращения биоценоза. Неблагоприятные для вагинальной экологии условия складываются в следующих случаях: нарушение анатомии вульвы, влагалища и шейки (травмы); инородные тела влагалища; нежелательное ощелачивание влагалищной среды; чрезмерное употребление гигиенических средств; дефекты местного иммунитета, аллергические, глистные инвазии; нарушения менструального цикла со снижением концентрации эстрогенов (приводят к дефициту гликогена, необходимого для размножения лактобактерий); неправильно проведенное лечение антибиотиками, антисептиками (без учёта вероятных или выявленных микробных агентов, без последующего восстановления влагалищного биоценоза) [40].

ВЫВОДЫ

1. Следовательно, наиболее важным направлением в охране репродуктивного здоровья детей и подростков является, наряду с широким использованием современных методов лабораторного обследования, позволяющих своевременно выявлять и лечить урогенитальные инфекции, снижение агрессивного ведения вульвитов и вульвовагинитов у девочек.

2. Осуществление профилактических мероприятий позволит снизить не только заболеваемость и число осложнений, но и значительно уменьшить материальные расходы, связанные с этапами диагностики, лечения и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

- Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией. *Лечащий врач*. 2007;10. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2007/10/4716750/>.
- Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Арушанян А.Р. Биоценозы гениталий в периоперационном периоде: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Буданов П.В. Проблемы эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в гинекологии. *Лечащий врач*. 2006;10. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2006/10/4534492/>.
- Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Муравьева В.В., Абакарова П.Р., Стрельченко Д.А., Кряжева В.С., Сухих Г.Т. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет. *Акушерство и гинекология*. 2014;1:41-45.
- Гаджимурадова Д.Г. Особенности биоценоза гениталий до и после лечения хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков: Дис.

... канд. мед. наук. М.; 2008.

- Елисеева Е.В., Торговицкая И.П., Хамошина М.Б. Эмпирическая антибиотикотерапия острого сальпингоофорита. Владивосток: Дальнаука; 2009.
- Запертова Е.А., Радзинский В.Е., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2005;6:24-28.
- Перинеология. Под ред. Радзинского В.Е. М.: МИА; 2006.
- Календжян А.С., Рубцова А.Ю., Хамошина М.Б. Коррекция нарушений биоценоза влагалища до и после радиохирургического лечения доброкачественных болезней шейки матки. Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2009 сентябрь 29 – октябрь 2; Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2009.
- Константинова О.Д., Кшнясева С.К., Махалова Г.О., Первушина Л.А., Жеребятёва О.О., Михайлова Е.А. Оценка риска развития репродуктивных нарушений у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2014 сентябрь 23-26; Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2014.
- Костоева З.А., Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю., Карапетян-Миценко А.Г. Особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц. Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; 2014 сентябрь 23-26; Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2014.
- Кузьмин В.Н. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Лечащий врач*. 2007;10. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2007/10/4716678/>.
- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. М.: Литтерра; 2005.
- Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atorobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов (клинико-лабораторное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Попова-Петросян Е.В., Довгань А.А., Брауде И.Е. Комплексное лечение девочек с урогенитальной инфекцией. *Таврический медико-биологический вестник* 2015;18(1):100-102.
- Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. *Русский медицинский журнал*. 1998;5:284-287.

19. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб: ИКФ «Фолиант»; 2000.
20. Попова-Петросян Е.В., Широкова А.А., Довгань А.А. Половое развитие городских и сельских девочек-подростков. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(1 Ч. 2):142-145.
21. Радзинский В.Е., Кузьмина Н.В., Гордеев А.Н. Восстановление микробиоценоза влагалища после антибактериальной терапии. Оптимизация акушерско-гинекологической помощи в военно-медицинских учреждениях Московского региона. Тезисы докладов научно-практической конференции и сборов военных гинекологов Московского региона. 2006 сентябрь 12-14; Москва; 2006.
22. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом. *Гинекология*. 2006;8(1):14-16.
23. Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Хамошина М.Б. Восстановительная терапия пациенток после влагалищных пластических операций при пролапсе гениталий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(5):40-46.
24. Женская консультация: руководство. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
25. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: Status praesens; 2009.
26. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Календжян А.С., Чотчаева А.И., Архипова М.П. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне- и во время беременности: почему это важно и что нового? *Доктор. Ру*. 2010;7(Ч. 1);20-26.
27. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И. Бактериальный вагиноз. *Лечащий врач*. 2008;6. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2008/06/5395406/>.
28. Сакварелидзе Н. Беременность и роды при различных биоценозах влагалища: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
29. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е. Совершенствование развития гинекологической службы детей и подростков города Москвы. Материалы XXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»; 2015 июнь 9-12; Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2015.
30. Сметник В.П., Марченко Л.А. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Лечащий врач*. 2005; 2. Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2005/02/4532191/>.
31. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(2):1-6.
32. Хамошина М.Б., Дяткова А.В. Динамика секреторного иммуноглобулина А на фоне применения влагалищного кольца НоваРинг. Материалы IV Дальневосточного регионального конгресса с международным участием «Человек и лекарство»; 2007 сентябрь 27-28; Владивосток: Медицина ДВ; 2007.
33. Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжян А.С., Рубцова А.Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(5):69-74.
34. Хамошина М.Б., Рубцова А.Ю., Календжян А.С. Оптимизация течения послеоперационного периода после деструктивного лечения доброкачественных болезней шейки матки. Материалы III Регионального научного форума «Мать и дитя»; 2009 июнь 30 – июль 2; Саратов. Москва: ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 2009.
35. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis*. 2006 Sep 15;194(6):828-836.
36. Brown CJ, Wong M, Davis CC, Kanti A, Zhou X, Forney LJ. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods. *J Med Microbiol*. 2007 Feb;56(Pt 2):271-276.
37. Huggerty CL. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Feb;21(1):65-69.
38. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis*. 1991 Jul;164(1):94-100.
39. Petersen EE, Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Nov 10;117(1):70-75.
40. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1202-1208.

УДК: 618.3-06

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОМ ТРАНСФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ

А. В. Михайлов, А. Н. Романовский, А. В. Шлыкова, А. А. Кузнецов, Т. А. Каштанова, А. В. Новикова, С. А. Потанин

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом 17» Кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 193174, г. Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, 4.

E-mail: amikhailov@am2697.spbu.edu

В данной статье рассмотрены патофизиология, диагностические критерии и хирургическая коррекция фето-фетального трансфузионного синдрома.

Данный синдром развивается в 5-20% монохориальных беременностей и характеризуется высокой перинатальной смертностью и неонатальной заболеваемостью, что, с точки зрения патофизиологии, обусловлено наличием глубоких AV анастомозов и отсутствием поверхностных AA и VV. «Золотой» стандарт лечения фето-фетального трансфузионного синдрома – лазерная коагуляция анастомозов плаценты до 26 недели беременности. Своевременно выполненная операция является высокоэффективной, весьма безопасной в отношении здоровья матери операцией и в 70% случаев значительно улучшает показатели перинатальной смертности и заболеваемости среди плодов при монохориальной диамниотической беременности.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты, монохориальное многоплодие.

LASER COAGULATION OF VASCULAR PLACENTAL ANASTOMOSES IN TWIN-TO-TWIN-TRANSFUSION SYNDROME

A. V. Mikhailov, A. N. Romanovsky, A. V. Shlykova, A. A. Kuznetsov, T. A. Kashtanova, A. V. Novikova, S. A. Potanin
Maternity Home №17, Saint Petersburg

Department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation

The object of this review are pathophysiology, diagnosis and surgery treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Twin-to-twin transfusion syndrome is complication of 5-20% of all monozygotic monochorionic twinning which characterized by architecture of the vessels on the surface of the placenta and lead to high incidence of perinatal death and neonatal disturbances, that is pathogenetically based on presence of deep AV anastomoses and absence of superficial AA and VV anastomoses. The gold standard before 26 weeks of pregnancy is intrauterine laser coagulation of the communicating vessels which allows to survive at least 70% of infants in monochorionic diamniotic tweens.

Keywords: twin-to-twin transfusion syndrome, laser coagulation of placental anastomoses, monochorionic pregnancy.

Монохориальное многоплодие является беременностью высокого риска в связи со значительной частотой развития ряда специфических осложнений, патофизиологическая причина которых связана с наличием в монохориальной плаценте сосудистых анастомозов между системами гемодинамики обоих плодов. К этим специфическим осложнениям относятся синдром обратной артериальной перфузии, синдром селективного замедления роста одного из плодов и фето-фетальный трансфузионный синдром. Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) – одно из наиболее часто встречающихся осложнений монохориальной беременности, которое развивается в 5-20% случаев и сопровождается крайне высокой перинатальной смертностью и неонатальной заболеваемостью у выживших новорожденных [1–5].

Диагностика ФФТС основана на ультразвуковых критериях, которые отражают выраженную дискордантность количества околоплодной жидкости в амниотических полостях монохориальных плодов, у одного из которых развивается выраженное маловодие, а у другого – выраженное многоводие [6, 7]. Критерием маловодия при ФФТС является величина максимального вертикального кармана амниотической жидкости у донора менее 2 см. Критерием многоводия в амниотической полости плода-реципиента является максимальный вертикальный карман амниотической жидкости 8 и более см до 20 недель и более 10 см после 20 недель беременности. Для описания степени выраженности ФФТС наибольшее распространение получила классификация R. Quintero, предложенная в 1990 году:

Стадия I. Выраженная дискордантность по количеству околоплодных вод при наличии визуализации мочевых пузырей обоих плодов при отсутствии у них нарушений плодово-плацентарной гемодинамики.

Стадия II. Мочевой пузырь плода-донора перестает визуализироваться на фоне отсутствия нарушений фетоплацентарной гемодинамики у обоих плодов.

Стадия III. Выраженные нарушения плодово-плацентарной гемодинамики выявляются у одного или обоих плодов, характеризующиеся появлением нулевого или реверсного диастолического кровотока в артерии пуповины и/или в венозном протоке в фазу сокращения предсердий.

Стадия IV. Наличие у плода-реципиента асцита, перикардального или плеврального выпота или тотального отека.

Стадия V. Антенатальная гибель одного или обоих плодов [8–10].

В монохориальной плаценте при монохориальном многоплодии выделяют 3 типа анастомозов между сосудистыми системами плодов в плаценте: поверхностные артерио-артериальные (AA) и вено-венозные (VV) и глубокие артерио-венозные (AV). Поверхностные анастомозы представляют собой сосуды, которые обеспечивают прямое сообщение между артериями или венами, отходящими непосредственно от обеих пуповин в месте их вхождения в плаценту. Анастомозы этих сосудов легко визуализируются на плодовой поверхности плаценты. Подобный тип анастомозов обеспечивает быстрый сброс крови между системами циркуляции плодов в обоих направлениях в зависимости от градиента давления в артериальных или венозных системах близнецов.

В развитии ФФТС основное клиническое значение имеют AV-анастомозы. В большинстве случаев объемная гемотрансфузия между плодами по AV-анастомозам плаценты сбалансирована, и только приблизительно в 15% случаев монохориального многоплодия этот баланс нарушается, суммарный объем плодово-плацентарной трансфузии принимает однонаправленный характер, что приводит к развитию ФФТС. На ранних сроках беременности при монохориальном типе многоплодия закладывается множество разнонаправленных артерио-венозных анастомозов. По мере прогрессирования беременности происходит постепенное прекращение функционирования и облитерация части из них, что обуславливает изменение баланса фетоплацентарного объема трансфузии между плодами. Данный феномен получил название «асимметричной редукции плацентарных анастомозов» [11, 12]. В случае, если котиледон снабжается артерией от одного плода и дренируется веной другого плода, существует возможность трансфузии крови от донора по артерии и далее к реципиенту по отводящей вене. Транс-

фузия значимых объемов крови от плода-донора к плоду-реципиенту приводит к развитию дисбаланса гемодинамики в их сосудистых системах, что, в свою очередь, приводит к дискордантности количества околоплодных вод вследствие компенсаторного изменения мочепродукции обоих плодов, обуславливая появление клинических признаков ФФТС.

Артерио-артериальные поверхностные анастомозы, обеспечивая обратное шунтирование крови в сосудистую систему плода-донора от плода-реципиента, оказывают протективное действие [11]. Наиболее тяжелые формы ФФТС связаны с сочетанием глубоких артерио-венозных анастомозов с отсутствием поверхностных артерио-артериальных анастомозов. Несмотря на то, что анастомозы и, вследствие этого, сброс крови между плодами имеют место при всех типах монохориального многоплодия, ФФТС в большинстве случаев развивается лишь при диамниотических двойнях. Этот факт вероятно обусловлен наличием большего числа двунаправленных поверхностных анастомозов при моноамниотическом, по сравнению с диамниотическим, монохориальным многоплодием.

Установленные особенности ангиоархитектоники плаценты являются не единственными факторами в патофизиологии развития ФФТС при монохориальном многоплодии. Показано, что в крови у плодов-реципиентов выявлена достоверно большая концентрация мозгового натрийуретического пептида, чем в крови плодов-доноров. Данный пептид синтезируется в миоэндокринных кардиомиоцитах предсердий и его концентрация повышается в крови в ответ на объемную перегрузку системной циркуляции плода-реципиента. Его действие активирует выделение жидкости из организма плода и поддержание его электролитного гомеостаза, что осуществляется во взаимодействии с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой путем подавления синтеза ренина и альдостерона. При неосложненной беременности ренин-ангиотензин-альдостероновая система обеспечивает регуляцию мочепродукции плода и поддержание относительного постоянства объема амниотической жидкости. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы повышена у донора и подавлена у реципиента. Увеличение концентрации ренина и ангиотензина в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови снижает интенсивность почечного кровотока у плода-донора, приводя к развитию у него олигурии и, как следствие, к маловодию [11, 13–15]. Кроме того, описано отрицательное действие ангиотензина на плодово-плацентарную гемодинамику, что может вызывать замедление темпов роста плода-донора. Таким образом, при развитии ФФТС гемодинамика плода-реципиента страдает от трансфузионной гиперволемии, которую он пытается компенсировать полиурией, что вторично приводит к увеличению

концентрации общего белка крови, остающегося в его кровеносном русле, повышая онкотическое давление плазмы, что, в свою очередь, компенсаторно стимулирует активный транспорт жидкости из кровотока матери через плацентарный барьер в кровоток плода-реципиента. У плода-реципиента формируется постнагрузочная сердечная недостаточность и, как следствие, при последующем прогрессивном увеличении постнагрузки развивается венозная недостаточность. Следствием резкого повышения преднагрузки является развитие печеночной недостаточности, портальная гипертензия и появление жидкости в брюшной полости вплоть до развития генерализованного отека и антенатальной гибели плода-реципиента. В свою очередь, у плода-донора развивается выраженная гиповолемия, что обуславливает у него компенсаторную олигурию и развитие прогрессирующего снижения количества околоплодных вод, вплоть до ангидрамниона с формированием феномена «приклеенного» («stuck») плода.

При монохориальном многоплодии при гибели одного плода в момент остановки сердечной деятельности происходит резкое падение давления крови в его сосудистой системе, что может вызывать трансфузию в нее крови от живого плода через еще открытые плацентарные анастомозы. Этот процесс по своему патофизиологическому воздействию на организм выжившего плода аналогичен с развитием у него массивной кровопотери. Как следствие, развивается резкая гипотензия у живого плода-донора, что в сочетании с значительной его анемизацией может приводить к выраженной ишемии ткани головного мозга, ишемическим и внутримозговым кровоизлияниям, вплоть до тяжелых неврологических повреждений и последующей гибели плода-донора. Состояние обратной трансфузии при ФФТС имеет место и при гибели плода-донора, в этом случае у плода-реципиента также развивается относительная гипотензия вследствие сброса крови по открытым анастомозам, однако ввиду предшествующей объемной перегрузки эта относительная кровопотеря может даже улучшить состояние гемодинамики и кардиофункцию плода-реципиента [16–20].

Перерастяжение миометрия вследствие развития выраженного многоводия у плода-реципиента является значимой причиной повышения частоты преждевременных родов при ФФТС. Недоношенность является фактором, резко повышающим перинатальную смертность и заболеваемость. Было показано, что даже среди 5% выживших при ФФТС плодов у 18–26% из них выявлены тяжелые неврологические поражения [21–23].

В настоящее время основными методами лечения тяжелых форм ФФТС при монохориальном многоплодии являются серийные амниоредукции и фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты [24–27]. Фетоскопическая лазерная коагу-

ляция при ФФТС впервые была предложена De Lia и соавт. в 1990 году, как метод превращения монохориальной плаценты в дихориальную путем тотальной коагуляции сосудов на поверхности плаценты, пересекающих межамниотическую границу. Было показано, что независимо от глубины расположения сосудистых анастомозов в толще плаценты, их поверхностные афферентные и эфферентные ветви располагаются на ее поверхности и, таким образом, коагуляция ветвей этих анастомозов позволяет разобщить системы циркуляции плодов при монохориальном многоплодии. Выживаемость плодов при данной методике составляла 53–56%, хотя величина этого показателя незначительно превышала таковую после амниоредукции, после фетоскопической лазерной коагуляции частота выявления повреждений головного мозга новорожденных при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии была достоверно ниже. В последующем Quintero с соавторами показали, что месторасположение сосудистого экватора, а именно расположение анастомозов между сосудами плодов, не соответствует анатомическому положению межамниотической мембраны на поверхности плаценты. Этот факт стал основой для предложенной ими методики селективной лазерной коагуляции, при которой коагулируются лишь те сосуды, которые являются ветвями анастомозов систем циркуляции обоих плодов. Подобная методика селективной лазерной коагуляции позволила предотвратить коагуляцию сосудов, ветви которых не имеют анастомозов с системой циркуляции второго плода, и сократить число выключенных из фетоплацентарной циркуляции котиледонов, что обеспечило увеличение показателей выживаемости плодов до 62–77% [28–35]. На сегодняшний день эта операция является основным патофизиологически обоснованным методом лечения данного осложнения монохориального многоплодия.

После публикации в 2004 году результатов Европейского многоцентрового проспективного рандомизированного сравнения эффективности серийных амниоредукций и лазерной коагуляции анастомозов, лазерная коагуляция стала считаться «золотым стандартом» лечения ФФТС. В исследовании Eurofetus было проведено сравнение исходов 432 беременностей, при которых была применена лазерная внутриматочная терапия, с 179 беременностями, при которых были выполнены серийные амниоредукции. Выживаемость одного и двух плодов составила 77 и 57% в группе лазерной терапии и 68 и 38% при лечении методом амниоредукции соответственно. Неонатальная смертность наблюдалась в 4–12% случаев лазерной коагуляции и 14–39% случаев при терапии методом серийных амниоредукций. У выживших новорожденных после лечения ФФТС может иметь место поражение головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции, которая была выявлена после лазерной хирургии в 2–33% и

после амниоредукции в 18-83% случаев. Graef с соавт. изучили отдаленные исходы неврологического развития после лазерной коагуляции при ФФТС. У 167 детей, обследованных в возрасте 3 лет, у 87% не было выявлено значимых неврологических нарушений, у 7% – легкие функциональные отклонения, и только у 6% выявлены тяжелые неврологические заболевания [36–40].

Наиболее частым интраоперационным осложнением является развитие кровотечения из сосудов стенки матки в амниотическую полость, что приводило к резкому ухудшению визуализации. О других осложнениях со стороны матери сообщений нет, что свидетельствует об относительной безопасности фетоскопического вмешательства в отношении здоровья женщины. Наиболее частым осложнением фетоскопической лазерной коагуляции является преждевременное излитие околоплодных вод в течение первых суток после проведения операции. Другим осложнением течения беременности после лазерного вмешательства является развитие ятрогенного синдрома анемии-полицитемии (ТАПС), который может быть выявлен при помощи сравнения максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии у обоих плодов. Частота развития этого синдрома после лазерной коагуляции достигает 13% и при выявлении тяжелой анемии может послужить показанием для проведения внутриматочного переливания крови анемизированному плоду. Патофизиология этого синдрома окончательно не изучена, но, возможно, связана с шунтированием крови по персистирующим мелким анастомозам, не выявленным и не коагулированным при проведении фетоскопического вмешательства [41, 42]. Следует отметить, что даже после успешного выполнения лазерной коагуляции пациенток по-прежнему необходимо относить к группе высокого риска, требующих тщательного наблюдения в специализированных акушерских центрах.

Лазерная коагуляция анастомозов плаценты является высокоэффективной операцией при антенатальном лечении ФФТС, которая является весьма безопасной в отношении здоровья матери и значительно улучшает показатели перинатальной смертности и заболеваемости среди плодов при монохориальном диамниотическом многоплодии [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Feb;15(1):15-20.
2. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990 Oct;76(4):714-722.
3. Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversedarterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;15(6):349-356.
4. Crombleholme TM. The Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2003 Aug;12(3):175-181.
5. Galea P, Scott JM, Goel KM. Feto-fetal transfusion syndrome. *Arch Dis Child.* 1982 Oct;57(10):781-783.
6. Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):15-21.
7. Seng YC, Rajadurai VS. Twin-twin transfusion syndrome: a five year review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Nov;83(3):F168-F170.
8. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jul;36(1):48-51.
9. Gallot D, Laurichesse H, Lemery D. Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):484-488.
10. Molina S, Papanna R, Moise KJ Jr, Johnson A. Management of Stage I twin-to-twin transfusion syndrome: an international survey. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jul;36(1):42-47.
11. Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Nien JK, Kim CJ, Mittal P, Edwin S, Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Than NG, Soto E, Camacho N, Gomez R, Quintero R, Hassan SS. Twin-to-twin transfusion syndrome: an anti-angiogenic state? *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):382.e1-8.
12. Ruano R, Brizot Mde L, Liao AW, Zugaib M. Selective fetoscopic laser photocoagulation of superficial placental anastomoses for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(2):91-96.
13. Deprest J, Jani J, Lewi L, Ochsenein-Kölbl N, Cannie M, Doné E, Roubliova X, Van Mieghem T, Debeer A, Debuck F, Sbragia L, Toelen J, Devlieger R, Lewi P, Van de Velde M. Fetoscopic surgery: Encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Dec;11(6):398-412.
14. Mason J, Sidebottom N. Twin to Twin Transfusion Syndrome. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2007 Dec;7(4):193-196.
15. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int J Pediatr.* 2010. Доступно по: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2010/379792>.
16. Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr R, Takahashi Y, Ville Y. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG.* 2006 May;113(5):590-594.

17. Eidem BW. Cardiovascular Sequelae of Fetal Twin-to-Twin Transfusion Syndrome An Echocardiographic Perspective. *Tex Heart Inst J*. 1999;26(2):152-153.
18. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Single twin demise: consequence for survivors. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec;15(6):319-326.
19. Ohkuchi A, Minakami H, Shiraishi H, Suzuki I, Ohki T, Sato I. Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Mar;19(3):293-296.
20. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Sep;16(3):230-236.
21. Chiang MC, Lien R, Chao AS, Chou YH, En Chen YJ. Clinical consequences of twin-to-twin transfusion. *Eur J Pediatr*. 2003 Feb;162(2):68-71.
22. Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P, Martelli P. Pregnancies complicated by Twin-Twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Apr 25;107(2):145-150.
23. Muratore CS, Carr SR, Lewi L, Delieger R, Carpenter M, Jani J, Deprest JA, Luks FI. Survival after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? *J Pediatr Surg*. 2009 Jan;44(1):66-70.
24. Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in Twin-Twin Transfusion Syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):333-338.
25. Papanna R, Johnson A, Ivey RT, Olutoye OO, Cass D, Moise KJ. Laparoscopy-assisted fetoscopy for laser surgery in twin-twin transfusion syndrome with anterior placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):65-70.
26. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):136-144.
27. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Jan 26;332(4):224-227.
28. Fieni S, Gramellini D, Piantelli G, Verrotti C, Cavallotti D. Twin-twin transfusion syndrome: a review of treatment option. *Acta Biomed*. 2004;75 Suppl 1:34-39.
29. Hoopmann M, Abele H, Wallwiener D, Kagan KO. Management of twin-twin transfusion syndrome. *Gynecol Surg*. 2010;7:329-333.
30. Huber A, Hecher K. How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Aug;18(4):543-556.
31. Kagan KO, Wallwiener D, Abele H. Diagnosis and treatment of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Medical Laser Application*. 2009 Feb;24(1):52-56.
32. Pedreira DA, Acácio GL, Drummond CL, Oliveira Rde C, Deustch AD, Taborda WG. Laser for the treatment of twin to twin transfusion syndrome. *Acta Cir Bras*. 2005 Nov-Dec;20(6):478-481.
33. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1597-1602.
34. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):701-711.
35. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):2008-2010.
36. Bussey JG, Luks F, Carr SR, Plevyak M, Tracy TF Jr. Minimal-access fetal surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):83-86.
37. Crombleholme TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, Chyu J, Silver R, Abuhamad A, Saade G, Shields L, Kauffman D, Stone J, Albanese CT, Bahado-Singh R, Ball RH, Bilaniuk L, Coleman B, Farmer D, Feldstein V, Harrison MR, Hedrick H, Livingston J, Lorenz RP, Miller DA, Norton ME, Polzin WJ, Robinson JN, Rychik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigárova L, Wilson RD, Young B. A prospective randomized multicenter trial of amnioreduction versus selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):396.e1-9.
38. Ierullo AM, Papageorghiou AT, Bhide A, Fratelli N, Thilaganathan B. Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator. *BJOG*. 2007 Jun;114(6):689-693.
39. Roberts D, Neilson JP, Weindling AM. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. In: The cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003;(4).
40. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasma SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):181-190.
41. Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ Jr. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):592-594.
42. Wilson RD, Johnson A, Ryan G. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Should laser ablation of placental anastomoses be used in all cases of twin to twin transfusion? *Prenat Diagn*. 2009 Jan;29(1):6-10.
43. Yamamoto M, Ville Y. Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;12(6):450-457.

УДК: 616.092.1:616-098.3: 618.4: 618.2

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Ж. А. Эльжорукаева, А. А. Михельсон, А. А. Григорянц, Е. А. Зосимова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес переписки: 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

E-mail: elzhorukaeva@mail.ru

Проблема невынашивания беременности является одной из центральных в акушерстве. Глубокие и всесторонние научные исследования, проводимые в последние годы, показали роль тромбофилии, генетических факторов, антифосфолипидного синдрома, хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, инфекционно-иммунологического фактора как факторов невынашивания беременности. Однако, несмотря на достигнутые успехи, частота привычного невынашивания беременности остается высокой и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: невынашивание беременности, прогестерон, кортикотропин-рилизинг гормон, мелатонин, субстанция P.

MISCARRIAGE. A NEW APPROACH TO THE PROBLEM

G. A. Elgorukaeva, A. A. Mihelson, A. A. Grigoryants, E. A. Zosimova

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of Russian Federation

The problem of miscarriage is one of the central problems in obstetrics. Deep and extensive research carried out in recent years have shown the role of thrombophilia, genetic factors, antiphospholipid syndrome, chronic disseminated intravascular coagulation, infectious and immunological factors, as factors of miscarriage. However, despite this progress, the frequency of habitual miscarriage remains high and requires further study.

Key words: miscarriage, progesterone, corticotropin-releasing hormone, melatonin, substance P.

Согласно обобщенным данным литературы, 15-20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю I триместра приходится до 75-80% [1]. Одной из причин привычной потери беременности (ППБ) является так называемая маточная патология, представленная пороками развития матки, генитальным инфантилизмом, опухолевыми заболеваниями, истмико-цервикальной недостаточностью, внутриматочными синехиями. Кроме того, различные патологические процессы, включая эндокринопатии, инфекционные факторы, предшествующие неоднократные внутриматочные манипуляции могут приводить к развитию неполноценности эндометрия, заключающейся в неадекватной по отношению к фазам менструального цикла динамике прироста толщины эндометрия [2].

В настоящее время считается общепризнанным, что нарушение процессов инвазии трофобласта в первом триместре беременности ведёт к реализации поздних гестационных осложнений: задержке внутриутробного развития плода, преэклампсии, преждевременным родам, отслойке плаценты, что повышает пренатальную, младенческую и материнскую смертность. С другой стороны, полноценная плацентация создает необходимые условия для успешного пролонгирования и завершения беременности. В этой связи обследование и предгестационная подготовка у женщин с привычными потерями беременности не только предотвращает

ранние выкидыши, но и способствует реабилитации репродуктивной функции женщины в целом, предупреждая акушерские осложнения во II и III триместрах беременности [3, 4].

В последние годы наибольшее внимание в патогенезе невынашивания беременности уделяется системе прогестерона. Важными предпосылками для обеспечения физиологического течения беременности являются адекватная гормональная регуляция и достаточная функциональная активность желтого тела [5]. В 44% случаев прерывание беременности обусловлено недостаточностью лютеиновой фазы цикла [6]. Следствием нарушенного фолликулогенеза является неполноценное желтое тело и недостаточная продукция прогестерона, что приводит к десинхронизации процессов в эндометрии и его рецепции к половым гормонам. В результате нарушения секреторных процессов в эндометрии наступает спонтанное прерывание беременности.

Физиологические эффекты прогестерона реализуются при взаимодействии его с рецептором, который существует в двух изоформах [7]. PR-A препятствует клеточной пролиферации, индуцированной эстрогенами и прогестероном, тогда как PR-B потенцирует ее. В настоящее время известно несколько основных мутаций гена рецептора прогестерона, расположенного на длинном плече 11 хромосомы. По мнению вышеуказанного автора, полиморфизм гена прогестерона 331G/A повышает экспрессию изоформы рецептора PR-B и ассоцииро-

ван с раком молочной железы и эндометрия. Группа авторов [8] в 2004 году в своем исследовании показали значительное увеличение частоты мутантных аллелей 1031C, 1978T, 2310T/C (PROGINS) гена прогестерона в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности. Достоверные различия в частоте аллеля T2 полиморфизма PROGINS установлены между пациентками с эндометриозом и отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание беременности) и здоровыми женщинами [9]. Суммируя данные литературы, можно отметить, что сообщения, посвященные исследованию вышеуказанных маркеров при невынашивании беременности, носят единичный характер.

Под влиянием прогестерона клетки иммунной системы экспрессируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), увеличивающий продукцию регуляторных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) и блокирующий продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , γ -ИФН, IL-1, IL-6) [10]. Указанные реакции осуществляются NK лимфоцитами, несущими кластер дифференцировки 56 (CD56) [11]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов при прогестероновой недостаточности, помимо непосредственного эмбриотоксического действия, приводит к локальному тромбообразованию за счет влияния практически на все звенья системы гемостаза, что препятствует адекватной имплантации и последующей инвазии трофобласта [12].

Регуляция гормональной системой репродуктивной функции начинается с уровня специализированных нейронов головного мозга. В научной литературе их называют надгипоталамическими структурами [13]. Изучение роли надгипоталамических структур сопряжено с определенными трудностями. В них образуются либерины, по химической структуре относящиеся к декапептидам, эндогенные опиоидные пептиды, дающие начало, соответственно, трем группам: эндорфины, энкефалины, динорфины. Эндогенные опиоидные пептиды имеются не только в пределах мозговой ткани, но и в других органах и тканях, в частности яичниках. Известно, что концентрация эндорфинов значительно выше в желтом теле, чем в фолликулах, а в примордиальных фолликулах они отсутствуют, что позволяет предположить их участие в функционировании желтого тела. Более всего изучено влияние эндорфинов на гонадотропную функцию гипофиза. Через эндогенные опиоидные пептиды осуществляется влияние половых гормонов на люлиберин и, как следствие, на лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны (β -эндорфин, в свою очередь, приводит к стимуляции секреции пролактина).

Общепризнано, что физиологическое течение беременности определяется многими факторами, в том числе и особенностями функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системы [14]. Традиционно считается, что гипоталамический кортикотропин-рилизинг гормон (CRH) в регуляторных процессах данной системы действует опосредованно, путем усиления выработки кортизола, аденокортикотропного гормона и β -эндорфина [15]. Известен также и противовоспалительный эффект CRH в результате стимуляции продукции надпочечниками кортизола, механизм действия которого хорошо изучен. Однако было установлено, что CRH, продуцируемый в периферических очагах воспаления, участвует в аутокринно-паракринной стимуляции воспалительного процесса, играя роль первичного активатора иммунной системы [16]. Предполагается, что продуцируемые локально пулы эмбрионального и эндометриального CRH участвуют как в асептическом воспалении, так и в процессах, препятствующих отторжению плода, защищающих плод от воздействия иммунной системы матери. Выработка CRH стимулируется IL-1. По мнению автора, CRH усиливает продукцию простагландинов F 2α и E 2 амниотическими клетками и снижает синтез оксида азота, однако в настоящее время механизмы CRH-зависимого иммунно-воспалительного ответа точно не изучены.

Другим компонентом гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является гипофиз, вырабатывающий один из гормонов – мелатонин, который в последние годы привлёк пристальное внимание многих учёных мира. Его считают одним из важнейших гормонов в организме. Получены убедительные данные о том, что мелатонин участвует практически во всех процессах жизнедеятельности, контролирует многие функции организма. Были получены сведения об особенностях синтеза мелатонина при хронической плацентарной недостаточности. Установлено, что увеличение концентрации мелатонина в сыворотке крови, коррелирует с тяжестью плацентарной недостаточности [17]. Выявленное увеличение продукции мелатонина в плаценте при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, сочетающееся с наличием задержки роста плода, может быть обусловлено повышением синтеза мелатонина продуцирующими клетками, а также, возможно, переносом этого гормона в плаценту из организма матери и плода. Одновременно было установлено, что при наличии хронической плацентарной недостаточности без синдрома задержки внутриутробного развития плода в крови беременных содержание мелатонина снижено [18]. В ряде исследований было показано, что мелатонин является тем соединением, которое способно нейтрализовать свободные радикалы, а также активировать глутатионпероксидазу в хорионе и регулировать активность NO-синтазы [19]. Предполагают, что благодаря повышенному содержанию мелатонина в плаценте создаются условия для поддержания ее функции и сохранения жизнеспособности внутриутробного плода [20].

Выполняя общую функцию поддержания динамического гомеостаза, нервная и иммунная системы взаимодействуют по принципу взаимной регуляции, которая обеспечивается каскадом локальных медиаторов-цитокинов [21]. Иннервация женских половых органов осуществляется вегетативными (адренергическими, холинергическими) и пептидергическими нервами, которые идут в составе сенсорных волокон тазовых нервов, содержащих субстанцию Р (SP), кальцитонин-ген, связывающий пептид (CGRP), нейрокинин А, холецистокинин, соматостатин [22]. Эти нейропептиды действуют как трансмиттеры для импульсов, направленных центрипетально, и оказывают действие на эндотелиальные, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты [23], генерируя и поддерживая воспалительный процесс, называемый «нейрогенным» [24]. Субстанция Р (SP), нейрокинины А и В относятся к группе нейропептидов, к так называемым тахикипинам, являются важными модуляторами воспаления, т.к. индуцируют синтез «провоспалительных» медиаторов макрофагами, активируют фагоцитоз, стимулируют Т-клеточную пролиферацию, вызывают хемотаксис моноцитов, нейтрофилов, фибробластов, индуцируют дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина [25]. В 2006 году немецкие ученые [26] с соавторами сформулировали гипотезу стрессорного механизма прерывания беременности, согласно которой этиологическим фактором является процесс «нейрогенного» воспаления, обусловленный выбросом субстанции Р из сенсорных нервов, активацией иммунокомпетентных клеток и индукцией экспрессии и секреции фактора роста нервов. Таким образом, тахикинины нарушают «цитокиновый баланс» в матке, существующий во время беременности. Нарушение этого равновесия в результате действия экзогенных или эндогенных факторов может привести к осложнениям беременности, крайним проявлением которых является спонтанное преждевременное ее прерывание [27].

В заключение необходимо отметить, что возможность ранней досимптоматической диагностики привычного невынашивания беременности позволит провести профилактическое лечение и тем самым снизить репродуктивные потери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Под ред. Макацария А.Д. М.: РУССО; 2001.
2. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;LVI(1):81-95.
3. Лихачев В.К. Практическая гинекология: руководство для врачей. М.: МИА; 2007.
4. Павлов О.В., Сельков С.А., Лалаян Д.В., Аржанова О.Н. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(4):441-445.
5. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: МИА; 2005.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2007.
7. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Триада-Х; 2010.
8. Сотникова Н.Ю., Громова О.А., Новикова Е.А. Нейроиммуномоделирующие свойства церебролизина. *Цитокины и воспаление*. 2004;2:34-39.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции. М.: Изд-во РАМН; 2003.
10. Третьякова М.Б. Мелатонин и функциональная активность тромбоцитов у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2006.
11. Abramow-Newerly M, Roy AA, Nunn C, Chidiac P. RGS proteins have a signalling complex: interactions between RGS proteins and GPCRs, effectors, and auxiliary proteins. *Cell Signal*. 2006 May;18(5):579-591.
12. Westberg L, Melke J, Landén M, Nilsson S, Baghaei F, Rosmond R, Jansson M, Holm G, Björntorp P, Eriksson E. Association between a dinucleotide repeat polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and personality traits in women. *Mol Psychiatry*. 2003 Jan;8(1):118-122.
13. Schweikert A, Rau T, Berkholtz A, Allera A, Daufeldt S, Wildt L. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Mar 15;113(1):67-72.
14. Carp HJ, Shoenfeld Y. Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct;46(10):1517-1519.
15. Croy BA, Chantakru S, Esadeg S, Ashkar AA, Wei Q. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review). *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):151-168.
16. Gravanis A, Margioris AN. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2005;12(13):1503-1512.
17. Hill JA, Choi BC. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:91-97.
18. Kruse C, Varming K, Christiansen OB. Prospective, serial investigations of in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2465-2472.
19. Lattuada D, Viganò P, Somigliana E, Abbiati A, Candiani M, Di Blasio AM. Analysis of the codon 72 polymorphism of the TP53 gene in patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2004 Sep;10(9):651-654.

20. McDonald DM, Bowden JJ, Baluk P, Bunnett NW. Neuregenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. *Adv Exp Med Biol.* 1996;410:453-462.
21. Minas V, Jeschke U, Kalantaridou SN, Richter DU, Reimer T, Mylonas I, Friese K, Makrigiannakis A. Abortion is associated with increased expression of FasL in decidual leukocytes and apoptosis of extravillous trophoblasts: a role for CRH and urocortin. *Mol Hum Reprod.* 2007 Sep;13(9):663-673.
22. Okatani Y, Sagara Y. Enhanced nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhea: relationship to opioid system and endogenous estrogen levels. *Horm Res.* 1995;43(5):194-199.
23. Teixeira HD, Schumacher RI, Meneghini R. Lower intracellular hydrogen peroxide levels in cells overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Jul 7;95(14):7872-7875.
24. Tometten M, Blois S, Kuhlmei A, Stretz A, Klapp BF, Arck PC. Nerve growth factor translates stress response and subsequent murine abortion via adhesion molecule-dependent pathways. *Biol Reprod.* 2006 Apr;74(4):674-683.
25. Veronesi B, Oortgiesen M. The TRPV1 receptor: target of toxicants and therapeutics. *Toxicol Sci.* 2006 Jan;89(1):1-3.
26. Watanabe A, Shibata S, Watanabe S. Circadian rhythm of spontaneous neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of old hamster in vitro. *Brain Res.* 1995 Oct 16;695(2):237-239.
27. Zupko I, Hohmann J, Redei D, Falkay G, Janicsak G, Mathe I. Antioxidant activity of leaves of *Salvia* species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. *Planta Med.* 2001 Jun;67(4):366-368.

Статьи присылать по адресу:

295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского,
редакция журнала «Таврический медико-биологический вестник».
Телефоны: (3652) 554-916; 554-945

Подписано к печати 04.05.2016. Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 20,46. Тираж 1000 экз. Заказ № 5.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета заказчика
в типографии издательства ИП Корниенко А.А.
295053, г. Симферополь, ул. М. Залки, 7-А
тел. +7(978)770-72-88, russ001@list.ru

E-mail редакции: nauka_3@ma.cfuv.ru
Internet: <http://www.ma.cfuv.ru>