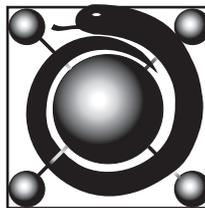


ISSN 2070-8092



# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK



Выпуск 2

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

Том 20

Volume 20

№ 2

2017

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 20

№ 2

Volume 20

2017

Выпуск 2. Акушерство, гинекология и перинатология

«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 7.12.2015 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 (e\_Library.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 № 2 от 28.02.2017)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор  
**Н. В. Иванова**

Заместитель главного редактора  
**А. В. Кубышкин**

**М. А. Плотникова** (ответственный секретарь), **В. А. Белоглазов, И. В. Богдельников,**  
**Н. В. Боброва, Виткус Александрас, С. Г. Дониц, Л. ДуБаске, Е. В. Евстафьева,**  
**К. А. Ефетов, С. И. Жадько, И. И. Иванов, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Т. В. Кобец,**  
**С. В. Коношенко, Ю. Л. Криворутченко, А. В. Матвеев, В. Ю. Михайличенко, В. Б. Павленко,**  
**В. Д. Пасечников, В. С. Пикалюк, О. А. Притуло, А. Г. Резников, А. Н. Рыбалка,**  
**И. Д. Салегин, Г. М. Тарман, Н. А. Темурьянц, И. И. Фомочкина, А. Б. Хайтович,**  
**Е. Н. Чуян, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, 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

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2017

## Содержание

### ВЫПУСК 2. АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### ORIGINAL ARTICLES

<b>Безнощенко Г. Б., Московенко Н. В., Кравченко Е. Н., Кропмаер К. П., Цыганкова О. Ю., Безнощенко А. Б., Леванович Е. М., Грицюк И. М.</b>	
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН .....	7
<b>Beznoshchenko G. B., Moskovenko N. V., Kravchenko E. N., Kropmaer K. P., Tsygankova O. Ju., Beznoshchenko A. B., Levanovich E. M., Gritsyuk I. M.</b>	
CHRONIC PAIN WITH COMBINED PATHOLOGY OF THE PELVIC ORGANS AT WOMEN .....	7
<b>Бойко Е. Л., Сотникова Н. Ю., Милеева П. Л., Воронин Д. Н.</b>	
ХАРАКТЕР ПРОДУКЦИИ МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ИНТЕРЛЕЙДИНА-10 ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА .....	13
<b>Boyko E. L., Sotnikova N. Yu., Mileeva P. L., Voronin D. N.</b>	
THE CHARACTER OF INTERLEUKIN-10 PRODUCTION BY PERIPHERAL MONOCYTES DURING INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION.....	13
<b>Галлямов Э. А., Аминова Л. Н., Насырова Н. И., Мурзина А. Г., Загайнов Е. В.</b>	
ГЛУБОКИЙ ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ .....	17
<b>Galljamov E. A., Aminova L. N., Nasirova N. I., Murzina A. G., Zagaynov E. V.</b>	
DEEP INFLTRATIVE ENDOMETRIOSIS WITH THE AFFECT OF THE BOWEL. THE CHOICE OF THE DESIRABLE SURGICAL APPROACH .....	17
<b>Галлямов Э. А., Биктимиров Р. Г., Сергеев В. П., Санжаров А. Е., Биктимиров Т. Р., Кочкин А. Д., Володин Д. И., Загайнов Е. В., Гололобов Г. Ю.</b>	
ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ЭВИСЦЕРАЦИИ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН .....	24
<b>Galljamov Je. A., Biktimirov R. G., Sergeev V. P., Sanzharov A. E., Biktimirov T. R., Kochkin A. D., Volodin D. I., Zagajnov E. V., Gololobov G. Yu.</b>	
EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC PELVIC EXENTERATION FOR WOMEN .....	25
<b>Геворкян Р. С., Рымашевский А. Н., Волков А. Е., Никитина Е. С.</b>	
АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ МАКРОСОМИИ ПЛОДА.....	31
<b>Gevorgyan R. S., Rymashevsky A. N., Volkov A. E., Nikitina E. S.</b>	
OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN FETAL MACROSOMIA.....	31
<b>Зиганшин А. М., Кулавский В. А.</b>	
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ .....	37
<b>Ziganshin A. M., Kulavsky V. A.</b>	
CLINICAL ANAMNESTIC DATA OF FEMALE WITH PROLAPSE OF GENITALIA.....	37
<b>Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Румянцева З. С., Асанова Л. Д., Кумельский Е. Д.</b>	
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖЕНЩИН .....	41
<b>Ivanov I. I., Lyashenko E. N. , Rummyantceva Z. S., Asanova L. D., Kumelskiy E. D.</b>	
CLINICAL FEATURES OF PREGNANCY, THE CHILDBIRTH, THE POST-NATAL PERIOD AND THE STATE OF NEWBORN IN DIFFERENT AGE GROUPS OF WOMEN .....	41
<b>Иванов И. И., Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А.</b>	
ИЗМЕНЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ .....	46
<b>Ivanov I. I., Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A.</b>	
CHANGE OF THE OVARIAN RESERVE WITH ENDOCRINE INFERTILITY .....	46

<b>Клинышкова Т. В., Буян М. С.</b> ОСОБЕННОСТИ CIN ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ .....	51
<b>Klinyshkova T. V., Buyan M. S.</b> FEATURES OF CIN IN PERSISTENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION .....	51
<b>Красильникова А. К., Абдуллаева Л. Х., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Анциферова Ю. С.</b> ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЯХ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ .....	58
<b>Krasilnikova A. K., Abdullaeva L. H., Malyshkina A. I., Sotnikova N. Yu., Antsiferova Yu. S.</b> REGULATION OF THE SYSTEMIC AND LOCAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE DURING ENDOMETRIOSIS.....	58
<b>Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Смолянинов Г. В., Григорянц А. А., Ерджанян Л. Л., Дегтярева А. С., Никашина А. А.</b> ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПЛАЦЕНТЕ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ .....	63
<b>Krukier I. I., Avrutskaya V. V., Smolyaninov G. V., Grigoryants A. A., Erdzhanian L. L., Degtyareva A. S., Nikashina A. A.</b> DYNAMICS OF CYTOKINES IN THE SERUM AND PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS .....	63
<b>Лебедева О. П., Жукова И. О., Ивашова О. Н., Пахомов С. П.</b> ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ: РОЛЬ CD16+ .....	68
<b>Lebedeva O. P., Zhukova I. O., Ivashova O. N., Pakhomov S. P.</b> IMMUNE ASPECTS OF EARLY STAGE MISCARRIAGES: THE ROLE OF CD16+ .....	68
<b>Малышкина А. И., Песикин О. Н., Кулигина М. В.</b> МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТАТИСТИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ .....	72
<b>Malyshkina A. I., Pesikin O. N., Kuligina M. V.</b> METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE STATISTICAL ANALYSIS OF OBSTETRICAL HEMORRHAGES .....	72
<b>Матвеева Е. А., Малышкина А. И., Филькина О. М., Чаша Т. В., Харламова Н. В.</b> СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 ГРАММОВ, В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ .....	76
<b>Matveeva E. A., Malyshkina A. I., Filkina O. M., Chasha T. V., Kharlamova N. V.</b> THE HEALTH OF CHILDREN WITH A BODY WEIGHT LESS THAN 1500 GRAMS IN THE NEONATAL PERIOD .....	76
<b>Остроменский В. В., Борисов А. В., Глухов Е. Ю., Антонов П. В., Бутунов О. В., Астапова М. К.</b> СОСТОЯНИЕ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....	80
<b>Ostromenskiy V. V., Borisov A. V., Glukhov E. Y., Antonov P. V., Butunov O. V., Astapova M. K.</b> UTERUS SCAR CONDITION AFTER ARGON PLASMA COAGULATION (EXPERIMENTAL STUDY).....	80
<b>Памфамиров Ю. К., Сапунцова А. Ю., Евтеева Е. А.</b> ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ (HARMONIC) ПРИ ЛАПАРОСКОПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ .....	88
<b>Pamfamirov Yu. K., Sapuntsova A. Yu., Evteeva E. A.</b> APPLICATION OF ULTRASOUND SCALPEL (HARMONIC) IN LAPAROSCOPY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME .....	88
<b>Папшева Е. А., Шокарев Р. А., Кривенцова А. А.</b> ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА VAL66MET ГЕНА BDNF У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ .....	92
<b>Papsheva E. A., Shokarev R. A., Kriventsova A. A.</b> FREQUENCY OF VAL66MET POLYMORPHISM OF BDNF GENE IN CHILDREN OF FIRST YEAR OF LIFE WITH PERINATAL DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF MILD AND MODERATE DEGREES OF SEVERITY.....	92

<b>Перетятко Л. П., Фатеева Н. В., Кузнецов Р. А., Малышкина А. И.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА 5–12 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ, И АРТИФИЦИАЛЬНЫХ АБОРТАХ .....	98
<b>Peretyatko L. P., Fateeva N. V., Kuznetsov R. A., Malyshkina A. I.</b> THE COMPARATIVE MORPHOLOGY OF THE VILLOUS CHORION AT 5–12 WEEK PREGNANCY AT THE CHRONIC ENDOMETRITIS COMPLICATED BY HABITUAL MISCARRIAGE AND ARTIFICIAL ABORTIONS .....	98
<b>Петрова О. П., Романенко Н. М., Курина И. Я.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА «ТРУБНЫХ УГЛОВ» У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	104
<b>Petrova O. P., Romanenko N. M., Kurina I. Ya.</b> PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE FORMATION OF THE «PIPE ANGLES» SYNDROME AMONG PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE .....	104
<b>Плескач Е. С., Романенко Н. М.</b> МОДЕЛЬ СТРАТИФИКАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА СО СНИЖЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ .....	108
<b>Pleskach E. S., Romanenko N. M.</b> MODEL OF STRATIFICATION OF INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR THROMBOPHILIA AMONG PATIENTS OF LATE FERTILE AGE WITH REDUCED REPRODUCTIVE POTENTIAL .....	108
<b>Погорелова Т. Н., Каушанская Л. В., Гунько В. О., Корнилов А. А.</b> ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ .....	112
<b>Pogorelova T. N., Kaushanskaya L. V., Gunko V. O., Kornilov A. A.</b> THE INFLUENCE OF NITRIC OXIDE AND IT'S DERIVATIVES FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME .....	112
<b>Пыхтина Л. А., Гаджимурадова Н. Д., Филькина О. М., Малышкина А. И., Назаров С. Б.</b> ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОГО И БИОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ .....	118
<b>Pukhtina L. A., Gadzhimuradova N. D., Filkina O. M., Malyshkina A. I., Nazarov S. B.</b> FEATURES SOCIAL AND BIOLOGICAL MEDICAL HISTORY OF CHILDREN BORN OF SINGLETON PREGNANCIES AFTER IN VITRO FERTILIZATION .....	118
<b>Рыбалка А. Н., Зиядинов Ар. А., Сулима А. Н., Зиядинов Ал. А.</b> ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....	123
<b>Rybalka A. N., Ziyadinov Ar. A., Sulima A. N., Ziyadinov Al. A.</b> PERINATAL OUTCOMES IN DIFFERENT TYPES OF TOCOLYTIC THERAPY .....	123
<b>Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Аникин С. С., Беглицэ Д. А., Дижан М. А., Яковчук Е. К.</b> ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	130
<b>Rybalka A. N., Sulima A. N., Anikin S. S., Beglitce D. A., Dizha M. A., Yakovchuk E. K.</b> LONG-TERM TREATMENT RESULTS OF TUBAL PERITONEAL INFERTILITY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN .....	130
<b>Рыжков В. В., Хажбиев А. А., Деревянко Т. И., Анташян Г. Г., Контлокова О. Р., Рыжкова Э. В.</b> НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ .....	135
<b>Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A., Derevyanko T. I., Antashyan G. G., Kontloкова O. R., Ryzhkova E. V.</b> SOME MODERN CLINICAL AND MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UROGENITAL SYSTEM OF WOMEN .....	135
<b>Рымашевский А. Н., Набока Ю. Л., Потапова М. В., Рымашевский М. А., Волков А. Е., Никитина Е. С.</b> МИКРОФЛОРА ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ .....	140

<b>Рымасhevsky A. N., Naboka Y. L., Potapova M. V., Ryomashevsky M. A., Volkov A. E., Nikitina E. S.</b> MICROFLORA OF THE GENITAL TRACT AT TERM PREGNANCY .....	140
<b>Самсонова Т. В., Земляникин К. О., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г.</b> ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА И НЕЙРОТРОФИНА NT4/5 У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С НАРУШЕНИЕМ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ .....	146
<b>Samsonova T. V., Zemlyanikin K. O., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Popova I. G.</b> CHARACTERISTICS OF THE CONTENT OF THE INTESTINAL PEPTIDE VIP AND NEUROTROPHIN NT4/5 AT CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH THE DEVELOPMENTAL DISORDERS OF MOTOR FUNCTION .....	146
<b>Ситникова О. Г., Попова И. Г., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Клычева М. М.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ЛИЗАТА КЛЕТОК СОСУДОВ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ .....	151
<b>Sitnikova O. G., Popova I. G., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N. Klycheva M. M.</b> THE STUDY OF TOTAL ANTIOXIDANT ACTIVITY OF UMBILICAL CORD BLOOD AND LYSATE OF THE CELLS OF THE BLOOD VESSELS OF THE UMBILICAL CORD OF A NEWBORN BY THE CHEMILUMINESCENCE METHOD .....	151
<b>Супрун С. В., Кудряшова О. С., Наговицына Е. Б., Власова М. А., Морозова О. Н.</b> РОЛЬ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН.....	154
<b>Suprun S. V., Kudryashova O. S., Nagovitsina E. B., Vlasova M. A., Morozova O. N.</b> ROLE OF DETOXIFICATION GENES IN THE FORMATION OF COMPLICATIONS OF GESTATIONAL WOMAN' PROCESS .....	154
<b>Фетисова И. Н., Панова И. А., Малышкина А. И., Фетисов Н. С., Ратникова С. Ю., Рокотянская Е. А.</b> ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ .....	160
<b>Fetisova I. N., Panova I. A., Malyshkina A. I., Fetisov N. S., Ratnicova S. Y., Rokotynskaya E. A.</b> POLYMORPHISM OF GENES OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY .....	160

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

#### CLINICAL CASE

<b>Памфамиров Ю. К., Хмара П. Г., Самойленко А. В.</b> КОРРЕКЦИЯ ВЫПАДЕНИЯ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ.....	166
<b>Pamfamirov Yu. K., Khmara P. G., Samoilenko A. V.</b> CORRECTION OF PRECIPITATION OF THE VAGINAL DOME AFTER VAGINAL EXTIRPATION OF THE UTERUS.....	166

#### ОБЗОРЫ

#### REVIEWS

<b>Вороня В. В., Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Литвинов В. В.</b> АКТУАЛЬНОСТЬ КРИОПРОТОКОЛОВ И ОПТИМИЗАЦИИ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНЫМИ НЕУДАЧНЫМИ ИМПЛАНТАЦИЯМИ .....	170
<b>Voronaya V. V., Rybalka A. N., Sulima A. N., Litvinov V. V.</b> ACTUALITY OF THE FROZEN EMBRYO TRANSFER AND OPTIMIZATION OF AN ENDOMETRIUM PREPARATION AT PATIENTS WITH MULTIPLE IMPLANTATION FAILURE .....	170

<b>Иванов И. И., Прочан Е. Н., Тарасова Е. С., Косолапова Н. В., Черипко М. В.</b> СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА У ПАЦИЕНТОК, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ .....	179
<b>Ivanov I. I., Prochan E. N., Tarasova E. S., Kosolapova N. V., Cheripko M. V.</b> MODERN APPROACH TO TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN PATIENTS WITH PLANNING PREGNANCY.....	179
<b>Левкович М. А., Ермолова Н. В., Аванесова Т. Г., Маркарян И. В.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА: РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ .....	185
<b>Levkovich M. A., Ermolova N. V., Avanesova T. G., Markaryan I. V.</b> MODERN VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS: THE ROLE OF HORMONAL, IMMUNOLOGICAL, GENETIC FACTORS.....	185
<b>Рыжков В. В., Хажбиев А. А.</b> ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ .....	190
<b>Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A.</b> PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS AFTER CESAREAN SECTION .....	190

УДК: 618.1-009.7-036.12

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

Безнощенко Г. Б.<sup>1</sup>, Московенко Н. В.<sup>1</sup>, Кравченко Е. Н.<sup>1</sup>, Кропмаер К. П.<sup>1</sup>, Цыганкова О. Ю.<sup>1</sup>,  
Безнощенко А. Б.<sup>2</sup>, Леванович Е. М.<sup>2</sup>, Грицюк И. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Севастополя «Городская больница № 5 – «Центр охраны здоровья матери и ребенка», 299055, г. Севастополь, пр-т Генерала Острякова, 211-А, Россия

**Для корреспонденции:** Кропмаер Кирилл Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, E-mail: kirillka75@mail.ru

**For correspondence:** Kirill P. Kropmaer, PhD, assistant of the department of obstetrics and gynecology of additional professional education, Omsk State Medical Academy, E-mail: kirillka75@mail.ru

### Information about authors:

Beznoshenko G. B., <http://orcid.org/0000-0002-0980-4481>

Kravchenko E. N., <http://orcid.org/0000-0001-9481-8812>

Kropmaer K. P., <http://orcid.org/0000-0001-5816-7928>

Tsygankova O. Ju., <http://orcid.org/0000-0002-3553-055X>

### РЕЗЮМЕ

Хронические тазовые боли – сложная медицинская категория, включающая патологические состояния, вызванные разными причинами: гинекологическими заболеваниями, экстрагенитальной патологией малого таза, психосоматическим состоянием пациентки. Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения хронической тазовой боли у женщин. В исследование были включены 195 пациенток репродуктивного возраста. Исследование продемонстрировало значительную частоту выявления заболеваний внутренних гениталий, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, варикозной болезни малого таза. Отмечено, что хроническая боль обусловлена сочетанными заболеваниями органов малого таза, сопровождается нарушением функции тазовых органов и психоэмоциональными расстройствами, в структуре которых преобладают тревожно-депрессивные состояния. Показана ведущая роль нарушений гемодинамики, микроциркуляции, патологии мышечных структур таза в формировании болевого синдрома. Для лечения этой категории пациенток разработана комплексная программа с применением физических факторов, лечебной физической культуры и предложен трехэтапный лечебный алгоритм ведения, позволяющий существенно улучшить результаты лечения на фоне междисциплинарного подхода к проблеме.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, заболевания органов малого таза.

### CHRONIC PAIN WITH COMBINED PATHOLOGY OF THE PELVIC ORGANS AT WOMEN

Beznoshchenko G. B.<sup>1</sup>, Moskoventko N. V.<sup>1</sup>, Kravchenko E. N.<sup>1</sup>, Kropmaer K. P.<sup>1</sup>, Tsygankova O. Ju.<sup>1</sup>, Beznoshchenko A. B.<sup>2</sup>,  
Levanovich E. M.<sup>2</sup>, Gritsyuk I. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of obstetrics and gynecology of additional professional education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

<sup>2</sup>City Hospital № 5 – «Center for Maternal and Child Health», Sevastopol, Russia

### SUMMARY

Chronic pelvic pain is a complex medical category, including pathological conditions caused by different reasons – gynecological diseases and extragenital pelvic pathology, psychosomatic condition of the patient. The purpose of this investigation was appeared improvement of results treatment of women with chronic pelvic pain. The research involved 195 women of reproductive age. Research has shown considerable frequency of revealing of internal genitals diseases, a gastroenteric path, the locomotor system, varicose illness of a small pelvis. It is noticed that chronic pain causes associated bodies diseases of the small pelvis at women are accompanied by development of function infringement pelvis's bodies and the psychoemotional frustration to which structure prevail is disturbing-depression, which for the most part have the erased character. Their role in development of a disbalance of the vegetative nervous system accompanied by increase of activity regulatory systems, and influence on quality of a life is established. The leading role of the myofascial syndrome, infringements of haemodynamics and microcirculation in formation of a painful syndrome is established. For treatment this category of patients the complex program with application physical factors and the medical physical training and three-step treatment algorithm for management devised which using has allowed to reduce the treatment on the background of an interdisciplinary approach to the problem.

**Key words:** chronic pelvic pain, diseases of pelvic organs.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – частый представитель болевых синдромов, встречается в 15% наблюдений в общей популяции и в 70% распространена у женщин [1]. Среди локализованных болей именно боль внизу живота обнаруживает максимальные гендерные различия, что позволяет рассматривать её как исключительно женскую проблему. Закономерно, что тазовая боль интересует именно гинекологов. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, ХТБ представляет собой самостоятельное заболевание, которое проявляется постоянными болями в нижних отделах живота и пояснице в течение 6 и более месяцев [2].

В настоящее время 20% эндоскопических вмешательств проводится по поводу тазовых болей в гинекологической практике [3]. Тазовая боль возникает как результат конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой чувствительности; возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; нарушений эфферентной импульсации [4]. В результате происходит разбалансировка влияния медиаторов на клеточном уровне, сопровождающаяся повышением содержания простагландинов, что неизбежно подавляет активность прогестерона. Именно поэтому тазовой боли зачастую сопутствуют эндокринные нарушения в виде расстройств гормонального гомеостаза, приводящих к гиперпластическим процессам [3, 5, 6]. Формирование патогенетических механизмов болевого синдрома в области малого таза обусловлено изменениями функционального состояния центральной нервной системы, вегетативно-сегментарными расстройствами, ухудшением микроциркуляции в матке, её придатках, нарушением трофических процессов в органах малого таза, гормональным дисбалансом [7–9]. Перечисленные аспекты проблемы обуславливают трудности диагностики истинных причин страдания, а профессионально различные подходы врачей, прежде всего гинекологов и урологов, к решению данной проблемы способствуют часто наблюдаемым неудовлетворительным результатам длительной и малоэффективной терапии [10]. Проблема сочетанной гинекологической и урологической патологии, её роли в развитии синдрома хронической тазовой боли актуальна и требует дальнейшего изучения этиологических факторов и патогенеза заболевания. Исследования, проводимые в этой области, немногочисленны и фрагментарны.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне открытого когортного проспективного контролируемого исследования обследованы 195 женщин репродуктивного возраста: 96 – с сочетанными заболеваниями органов малого таза

(СЗОМТ) и ХТБ (I группа), 69 – с экстрагенитальной патологией малого таза (хронический цистит – ХЦ, синдром раздраженного кишечника – СРК) без гинекологических заболеваний (II группа) и 30 здоровых женщин (III группа). Под сочетанными процессами подразумевали ассоциацию экстрагенитальной патологии тазовых органов с гинекологическими заболеваниями. Критериями включения пациенток в исследование были: репродуктивный возраст, длительность заболевания более года; критериями исключения – возраст моложе 18 и старше 45 лет, длительность заболевания менее года, а также наличие тяжёлых соматических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, туберкулез, бронхиальная астма, онкологические процессы), предшествующая антибактериальная, иммуномодулирующая и гормональная терапия, если с момента её применения прошло менее 3 месяцев, отказ от участия в исследовании. Средний возраст пациенток был  $29,2 \pm 2,9$  лет, длительность заболевания составила  $4,9 \pm 1,2$  года, продолжительность наблюдения –  $12,4 \pm 1,7$  месяцев.

Всем женщинам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование: общие анализы крови и мочи; определяли биохимические параметры крови, отражающие функцию печени, почек и системы гемостаза; проводили комплексное микробиологическое исследование. Выполняли реографию (реоанализатор РЕАР-131) и лазерную доплеровскую флоуметрию – ЛДФ (ЛАКК-02, НПО «Лазма»), ультразвуковую биометрию, рентгенологические исследования (урографию, ирриграфию), колоноскопию, гистероскопию и цистоуретроскопию с биопсией, морфологические исследования, комбинированное уродинамическое исследование («Duet Logic», «Medtronic»), аноректальную манометрию. Проводили лапароскопию, распространенность спаечного процесса оценивали по критериям Hulka S. и соавторов (1998). Оценивали интенсивность боли, клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции, вегетативный баланс. Медико-психологическое обследование включало данные шкалы депрессии, тестов Смишека Х., Айзенка Г., Спилберга Ч. Д. – Ханина Ю. П.

Статистический анализ проводили методом вариационной статистики (Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0), использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни, методы Пирсона и Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическое исследование выявило значительную частоту соматической патологии. У каждой третьей пациентки отмечены хронические заболевания верхних дыхательных

путей, тонзиллит, хронический пиелонефрит. Отмечена значительная частота заболевания опорно-двигательного аппарата (63,9%), желудочно-кишечного тракта (92,2%), аномалий развития мочеполовой системы (54,6%), сердца (51,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей (32,6%). В структуре болезней репродуктивной сферы преобладали хронические воспалительные болезни матки, сальпингит и оофорит (96,3%), вульвовагинит и цервицит (49,4%). Дисменорея имела место у 43,9% пациенток, нарушения менструальной функции – у 66,8%.

Клинические проявления были разнообразны и зависели от степени вовлечения в патологический процесс того или иного органа. Общие симптомы (слабость, быстрая утомляемость, раздражительность и другие) отмечены у 88,3% пациенток, неустойчивое настроение – у 75,6%. Умеренная интенсивность болевого синдрома выявлена у 41,4% пациенток I группы, выраженная – у 19,7%. Данные бимануального исследования свидетельствовали о наличии спаечного процесса в зоне придатков матки у 61,7% женщин I группы, мышечно-рефлекторные симптомы патологии тазового дна обнаруживали у 72,2% больных этой группы и у 58,1% – II ( $p < 0,05$ ). При биометрии у 32,7% обследованных I группы выявлено увеличение размеров и объема яичников, изменения их структуры в виде повышения эхогенности и диффузной неоднородности (74,4 и 84,3%,  $p < 0,001$ ). Участки гиперэхогенности в 68,1% чередовались с мелкодисперсными эхонегативными включениями, что указывало на наличие мелких кист. Эхографические признаки спаечного процесса отмечены у 73,9% больных с СЗОМТ и у 12,8% – II

группы. Лапароскопия выполнена у 75% больных I группы: признаки спаечного процесса обнаружены у 77,7% пациенток, спайки III–IV стадии – у 63,1% наблюдаемых.

Варикозное расширение вен малого таза I степени отмечено у 26,1% пациенток, II степень флебэктазии – у 68,5%, III – у 5,4%. Преобладал (63,1%) рассыпной тип варикозного расширения вен, сочетанный – имел место у каждой четвертой пациентки, эктазия вен яичникового сплетения (чаще справа) обнаружена у 23,9%. В расширенных венах отмечен слабый кровоток, наблюдался рефлюксный (более 1,5 с) и ретроградный ток крови.

Основными вариантами микроциркуляторных расстройств у 87,2% пациенток с СЗОМТ были гиперемический и смешанный (35,2 и 39,1% соответственно), изменения амплитуды эндотелиальных колебаний расценивали как косвенные признаки эндотелиальной дисфункции. В целом у пациенток с СЗОМТ и ХТБ гемодинамические расстройства на уровне микроциркуляторного русла характеризовались уменьшением притока крови по артериолам и затруднением её оттока по венам. У 84% женщин с СЗОМТ и у 49,4% – II группы гемодинамические сдвиги характеризовались венозным застоем, сосудистой дистонией, снижением артериального притока, ангиоспазмом. Значение показателя периферического сопротивления в группе больных с СЗОМТ было повышено в 2 раза, диастолического индекса – в 2,7 раза. Анализ качественных показателей реограмм позволил выделить три степени выраженности нарушений регионарной гемодинамики (табл.).

Таблица

**Выраженность нарушений регионарной гемодинамики у пациенток по отношению к показателям здоровых женщин, %**

Показатель	Степень выраженности ( $P \pm m_p$ )		
	лёгкая	умеренная	тяжелая
I группа			
Реографический индекс	20,0±1,0 <sup>^</sup>	33,3±0,8 <sup>^^</sup>	61,0±0,9 <sup>^^</sup>
Амплитуда пульсовой волны	19,7±0,9 <sup>^</sup>	40,3±0,8 <sup>^^</sup>	59,5±1,1 <sup>^</sup>
Скорость быстрого наполнения	24,4±0,8 <sup>^</sup>	37,6±3,2 <sup>^</sup>	62,7±0,8 <sup>^</sup>
Время распространения пульсовой волны	18,8±0,8	41,2±0,8 <sup>^</sup>	62,5±0,7 <sup>^^</sup>
Балл IPSS ( $M \pm \sigma$ )	5,24±2,3	12,3±3,1	25,9±1,5 <sup>^</sup>
Болевой индекс, балл ( $M \pm \sigma$ )	29,4±5,2 <sup>^</sup>	56,0±9,1 <sup>^</sup>	88,1±9,1 <sup>^^</sup>
II группа			
Реографический индекс	14,6±0,4	25,4±0,3	42,1±1,1
Амплитуда пульсовой волны	11,3±1,2	33,9±1,3	45,3±1,6

Продолжение таблицы

Скорость быстрого наполнения	18,8±1,5	34,0±1,4	44,7±0,9
Время распространения пульсовой волны	17,9±1,1	38,2±1,1	47,1±0,7
Балл IPSS (M±σ)	5,1±1,4	11,9±2,5	21,9±2,1
Болевой индекс, балл (M±σ)	22,5±3,7	39,8±4,4	58,7±9,8

**Примечание:** различия между I и II группой: ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01.

Уровень кровенаполнения в сосудистом русле отличался у пациенток с различной степенью выраженности болевого синдрома и нарушений мочеиспускания. Лёгкие расстройства гемодинамики в I группе отмечены у 39,3±1,9% больных, умеренные – у 41,2±1,4%, тяжёлые – у 3,8±1,0% (соответственно во II группе – 31,8±2,2; 20,2±1,6 и 1,2±1,1%). Морфологические изменения сосудов стенок мочевого пузыря, кишечника указывали на расстройства внутривенной гемодинамики, наблюдали уменьшение объема артериального русла, повышение тонуса крупных, мелких артерий и артериол, снижение венозного тонуса и избыточное депонирование крови в периферических венах, изменение формы микрососудов, их извитость.

Гиперактивность детрузора отмечена у 67,7% обследуемых с СЗОМТ и у 46,4% II группы, признаки дисфункционального мочеиспускания – у 38,1 и 11,5% пациенток соответственно. Порог ректальной чувствительности был снижен, отмечены низкие значения давления. В целом функциональные расстройства мочевого пузыря и толстой кишки характеризовались снижением податливости тканей в ответ на растяжение, низкой толерантностью к боли. Морфологическими признаками дисфункции этих органов явились разнонаправленность межмышечных интерстициальных пространств и накопление в них коллагена, вакуолизация мышечных клеток и наличие фрагментированных нервных волокон в стенке мочевого пузыря и кишки.

При проведении цистоскопии у женщин I группы (p<0,01) чаще визуализировали геморрагии (34,8% против 17% во II группе) и фолликулярные образования (27,5% и 13,9%), кистозные элементы (12,8% и 7,3%) и эрозии (19,1% и 7,9%), поствоспалительные изменения и отек в области мочепузырного треугольника (56,3% и 33,9%). При гистероскопии обнаружена гиперемия и отек эндометрия, геморрагические и петехиальные кровоизлияния, эндометриоидные ходы и кисты в эндометрии. При ультразвуковом исследовании с цветовым доплерокартированием в стенке матки обнаружены экзогенные включения. При колоноскопии у 70,5% пациенток с СЗОМТ имела место гиперкинезия по спастическому типу. Воспалительные изменения слизистой оболочки в

виде катарального проктосигмоидита отмечены у 14,7% пациенток, атрофического – у 7,1%.

Выявленные особенности эмоциональной сферы и акцентуации личности указывали на социальную и психологическую дезадаптацию женщин. Лёгкие депрессивные расстройства выявлены у 44,6% представительниц I группы, маскированная депрессия (средний балл – 64,9) – у 23,4%. Отмечены высокие показатели личностной и реактивной тревожности (средний балл – 42,7 и 44,4 соответственно) в сравнении с данными II группы и здоровых женщин (29,2 и 34,3; 19,2 и 27,3 баллов соответственно, p<0,01). На повышенную раздражительность, утомляемость, лабильность настроения, ипохондрию указали 61,7% пациенток с СЗОМТ и 20,3% – II группы. Подавленное настроение, депрессию, суицидальные мысли отметили 23,4% больных I группы.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение проводили в условиях городского Центра патологии тазовых органов.

В ведении пациенток с СЗОМТ и ХТБ выделены три этапа: лечебно-диагностический, реабилитационный, профилактический. Критериями излеченности, помимо клинического улучшения, явились – нормализация показателей лабораторных, эндоскопических и функциональных исследований, снижение частоты рецидивов в течение года.

На первом этапе проводили противоболевую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак натрия, ректальные суппозитории). У пациенток с мышечными синдромами тазового дна проводили инактивацию триггерных пунктов (прокаин). С целью нормализации деятельности высших нервных центров вегетативной регуляции назначали пикамилон или пантогам. Гепарин использовали для восстановления защитного слоя муцина, улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции. Ликопид назначали для коррекции иммунных нарушений, пребиотики (лактолоза) – с целью устранения дисбиотических изменений. В совокупность лечебных мероприятий у пациенток с СЗОМТ включали метаболическую терапию, лечебную физкультуру и физиотерапию. На втором этапе продолжали

метаболическую терапию, коррекцию иммунных и дисбиотических нарушений, применяли лечебную физкультуру, на третьем – осуществляли диспансерное наблюдение и профилактические меры. Физиотерапия включала энергии электромагнитнорезонансного и лазерного излучений. Применяли также гипносуггестивную психотерапию, аутогенную тренировку.

Регресс основных симптомов к пятому дню наблюдали у 81,4% пациенток с СЗОМТ и ХТБ ( $p < 0,001$ ). В течение 6 месяцев под наблюдением были все женщины. Положительная динамика отмечена у 92,4% пациенток I группы. Ультразвуковая биометрия свидетельствовала о нормализации ультразвуковой проводимости тканей яичника, уменьшении их размеров и диаметра венозных сосудов ( $p < 0,001$ ). Благоприятное воздействие комплексной терапии сказалось и на функциональных возможностях мочевого пузыря и кишечника. Отмечены позитивные изменения цистоскопической картины у всех женщин I и II групп ( $p < 0,001$ ), улучшение гемодинамики малого таза – у 88% пациенток. Наблюдали увеличение амплитуды пульсовых волн, реографического индекса у 63,0% женщин с СЗОМТ. Уменьшение времени распространения пульсовых волн на 42,2% указывало на повышение кровенаполнения и сосудистого тонуса. Отсутствие на реограммах пресистолических волн у 76,4% больных свидетельствовало об устранении венозного застоя в сосудистом бассейне малого таза. Стойкое повышение уровня эмоциональной устойчивости указывало на позитивную связь процесса лечения с изменениями особенностей эмоционального статуса у большинства пациенток, что выражалось снижением частоты и выраженности депрессивных реакций, ситуативной тревожности и сопровождалось снижением беспокойства, напряженности.

Таким образом, ХТБ является тягостным симптомом гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний органов малого таза. Персистирующая боль приводит к появлению психической патологии тревожно-депрессивного спектра, изменениям личности пациенток. Оценивая эффективность работы городского Центра патологии тазовых органов, можно констатировать, что его организация способствовала улучшению оказания медицинской помощи данному контингенту больных, позволила эффективно реализовать результаты диспансеризации, выработать технологии ведения пациенток на всех этапах наблюдения.

#### ВЫВОДЫ

1. В современных условиях сочетанные заболевания тазовых органов имеют длительное и рецидивирующее течение. Инфекционный фак-

тор у большинства больных утрачивает ведущую роль, вследствие чего на первый план выступают расстройства тазовой гемодинамики и микроциркуляции.

2. ХТБ часто сопровождается выраженными психопатологическими и психо-вегетативными расстройствами, среди которых лидируют тревожно-депрессивные состояния и ипохондрические черты личности.

3. Характерным для ХТБ является нарушение функции вовлеченных в патологический процесс соседних органов, что проявляется функциональными и анатомическими изменениями со стороны матки, придатков, кишечника и нижних мочевыводящих путей.

4. Учитывая многофакторность формирования ХТБ, её гетерогенность, наличие сопутствующих психических расстройств, трудности достижения терапевтического эффекта, мультидисциплинарный подход в лечении пациенток является обоснованным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гус А.И., Бачурина С.М., Хамошина М.Б., Семендяева М.А., Самчук П.М., Семендяев А.А. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;105(6):83–85.

2. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2011;4:100–103.

3. Стеняева Н.Н., Аполихина И.А. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты. Consilium medicum. 2012;14(6):19–20.

4. Шелковникова Н.В., Лушникова Е.Л., Пичигина А.К., Неймарк А.И. Структурно-функциональные основы синдрома хронической тазовой боли при сочетанном хроническом цистите и аденомиозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014;158(12):704–709.

5. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль. Акушерство и гинекология. 2013;5:91–97.

6. Lahmann C., Henningsen P., Noll–Hussong M. Somatoform pain disorder – overview. Psychiatr. Danub. 2010;22(3):453–458.

7. Московенко Н.В., Безнощенко Г.Б. Тазовая боль у женщин с заболеваниями внутренних половых органов и мочевого пузыря: особенности клиники и принципы диагностики. Уральский медицинский журнал. 2012;5:71–75.

8. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Винарова Н.А., Никифоров Н.В. Стойкая дизурия у женщин.

Актуальные вопросы диагностики и лечения. Урология. 2013;2:5–8.

9. Московенко Н.В., Безнощенко Г.Б. Психоэмоциональный статус женщин репродуктивного возраста с сочетанными заболеваниями органов малого таза. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2012;11(2):5–10.

10. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Эндovasкулярное лечение стойкой дизурии и хронических тазовых болей при варикозном расширении вен малого таза у женщин. Урология. 2012;4:20–24.

#### REFERENCES

1. Geese A.I., Bachurina S.M., Khamoshina M.B., Semendyaeva M.A., Samchyk P.M., Semendyaev A.A. The algorithm of examination of women with the syndrome of pelvic pain in suspicion for varicose veins of small pelvis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2011;105(6):83–85. (In Russ).

2. Neimark A.I., Shelkovnikova N.V. Chronic endometritis as a cause of recurrent cystitis, complicated by pelvic pain syndrome reproductive-age women. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;4:100–103. (In Russ).

3. Stenyaeva N.N., Apolikhina I.A. Chronic pelvic pain: psychosomatic aspects. *Consilium medicum*. 2012;14(6):19–20. (In Russ).

4. Shelkovnikova N.V., Lushnikova E.L.,

Pichugina A.K., Neimark A.I. Structural and functional bases of chronic pelvic pain syndrome with concomitant chronic cystitis and adenomyosis. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(12):704–709. (In Russ).

5. Kuznetsova I.V. Chronic pelvic pain. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;5:91–97. (In Russ).

6. Lahmann C., Henningsen P., Noll–Hussong M. Somatoform pain disorder – overview. *Psychiatr. Danub*. 2010;22(3):453–458.

7. Moskovento N.V., Beznoshchenko G.B. Pelvic pain at women with associated internal genitals diseases and urine bladder: particularity of clinic and principles of diagnosis. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2012;5:71–75. (In Russ).

8. Loran O.B., Sinyakova L.A., Vinarova N.A., Nikiforov N.V. Persistent dysuria in women. Current issues in diagnosis and treatment. *Urologija*. 2013;2:5–8. (In Russ).

9. Moskovento N.V., Beznoshchenko G.B. The psychoemotional status of women of reproductive age with combined disorders of the pelvic organs. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii*. 2012;11(2):5–10. (In Russ).

10. Neimark A.I., Shelkovnikova N.V. Endovascular treatment of persistent dysuria and chronic pelvic pain in women with pelvic varicose veins. *Urologija*. 2012;4:20–24. (In Russ).

УДК: 618.33-007.2-07:612.017.1

## ХАРАКТЕР ПРОДУКЦИИ МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Бойко Е. Л., Сотникова Н. Ю., Милеева П. Л., Воронин Д. Н.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Воронин Дмитрий Николаевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: niimid.immune@mail.ru

**For correspondence:** Dmitry N. Voronin, PhD, researcher of the laboratory of clinical immunology, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: niimid.immune@mail.ru

### Information about authors:

Boyko E. L., <http://orcid.org/0000-0002-8907-4860>

Sotnikova N. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-0608-0692>

Mileeva P. L., <http://orcid.org/0000-0002-0782-6038>

Voronin D. N., <http://orcid.org/0000-0003-2836-8694>

### РЕЗЮМЕ

При обследовании беременных женщин с задержкой роста плода были выявлены снижение продукции и секреции интерлейкина-10 моноцитами периферической крови, что может быть ассоциировано с воспалительным процессом, что подтверждается данными клинической характеристики обследуемых нами групп, и является важным звеном патогенеза задержки роста плода.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, моноциты, интерлейкин-10.

## THE CHARACTER OF INTERLEUKIN-10 PRODUCTION BY PERIPHERAL MONOCYTES DURING INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

Boyko E. L., Sotnikova N. Yu., Mileeva P. L., Voronin D. N.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

Examination of pregnant women with intrauterine growth retardation showed the decrease in production and secretion of interleukin-10 by peripheral monocytes, which might be associated with the inflammatory process, which is confirmed by the clinical characteristics of the groups we surveyed, and may be an important link in the pathogenesis of intrauterine growth retardation development.

**Key words:** intrauterine growth retardation, monocytes, interleukin-10.

Изучение задержки роста плода (ЗРП) остается актуальной медицинской и социально значимой проблемой, несмотря на современные способы прогнозирования и ранние методы диагностики. По данным ряда авторов, частота ЗРП может варьировать в широком интервале: от 4% в странах со стабильной экономикой и до 26% в развивающихся странах [1, 2]. В последнее десятилетие многие ученые сфокусировали свое внимание на изучении патофизиологических изменений, происходящих в организме беременных женщин с ЗРП, а также прогнозировании и профилактике данного заболевания [3, 4]. ЗРП является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, оказывает негативное влияние на физическое и психо-неврологическое развитие ребенка, а также способствует повышенной соматической и инфекционной заболеваемости [1, 2]. В настоящее время нет единой теории, объясняющей этиологию и патогенез ЗРП. Широко изучены факторы

риска формирования ЗРП: экстрагенитальная и акушерская патология, внутриутробное инфицирование плода, экологические факторы, курение и употребление беременными женщинами алкоголя и наркотических средств [5, 6].

В то же время большинство факторов риска сопряжены с изменением в работе иммунной системы. Известно, что функциональная активность различных типов клеток опосредуется цитокинами. Показана роль цитокинов в процессах имплантации blastocysty в ранние сроки беременности, регуляции роста трофобласта и ангиогенеза в плаценте, в патогенезе развития преэклампсии [7–9]. Большинство исследователей считает ведущей причиной возникновения осложнений беременности нарушения в работе иммунной системы, обусловленные изменением уровня и соотношения цитокинов, в том числе противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) [1, 7, 10].

Основными функциями IL-10 являются формирование и активация клеток с регуляторной активностью, супрессия клеток с цитолитической активностью и противовоспалительный эффект. В настоящий момент имеющиеся в литературе данные о характере и продукции цитокинов в периферической крови при ЗРП не позволяют сделать однозначных выводов о роли данного цитокина в развитии ЗРП. Однако можно предположить, что нарушения в продукции IL-10 могут иметь патогенетическое значение при данной патологии.

Целью нашей работы была оценка внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови и уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови женщин с ЗРП разных степеней тяжести.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2013 по 2016 гг. Для выполнения поставленной цели в условиях акушерской клиники нами было обследовано 138 беременных репродуктивного возраста в сроке 26–39 недель гестации. В основную клиническую группу вошли 87 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП. В группе с ЗРП были выделены 2 подгруппы: I подгруппа – 42 беременные, у которых выявлено отставание фетометрических показателей плода от нормативных значений для данного срока беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 2 недели (ЗРП I степени) и II подгруппа – 45 беременных, у которых выявлено отставание фетометрических показателей от нормативных значений для данного срока беременности по данным УЗИ на 3–4 недели и более (ЗРП II–III степени). Контрольную группу составила 51 женщина с физиологически протекающей на момент обследования и пролонгированной беременностью.

Методом проточной цитофлюорометрии оценивалась внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови на приборе

FACSCanto II (Becton Dickenson, Соединённые Штаты Америки (США)). В работе были использованы моноклональные антитела: Anti-human CD45 FITC (Beckman Coulter, France), Anti-human CD14 PC7 (Beckman Coulter, France), Anti-human IL-10 PE (eBioscience, USA), Mouse IgG1 FITC (Becton Dickinson, USA), Mouse IgG2a PE (Becton Dickinson, USA). Определение уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа интерлейкина-10 человека «ИФА-IL-10» (ООО «Цитокин», Россия) на приборе Multiscan EX (Labsystems, Финляндия).

В случаях, когда распределение значений показателей соответствовало нормальному, достоверность различий показателей в группах определялась по t-критерию Стьюдента. А в случаях, когда распределение не соответствовало нормальному, данные выборки представлялись в виде медианы (Me) и интраквартального размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С25–С75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивались по непараметрическому критерию U (Манна–Уитни). Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было установлено, что внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин с ЗРП достоверно снижалась по сравнению с показателями женщин контрольной группы ( $p=0,007$ ). При этом в группе женщин с ЗРП I степени, по сравнению с контролем, отмечалась тенденция к снижению продукции IL-10 моноцитами, однако достоверной разницы выявлено не было ( $p=0,067$ ). В группе женщин с ЗРП II–III степени, по сравнению с таковым в контрольной группе, было выявлено достоверное снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами ( $p=0,005$ ). При сравнении внутри основной группы в зависимости от степени ЗРП уровень внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами достоверно не различался (табл. 1).

Таблица 1

**Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови при ЗРП в зависимости от степени тяжести**

<b>Группы женщин (число наблюдений)</b>	<b>Моноциты IL10+(%)</b>
Контрольная группа (n=40)	16,04±0,75
Основная группа (ЗРП) (n=56)	13,56±0,50***

ЗРП I степени (n=25)	13,98±0,80
ЗРП II–III степени (n=31)	13,22±0,63***

**Примечание:** \* – статистически значимая разница значений с контрольной группой (\*\*\*) –  $p < 0,01$ ).

При оценке уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови было отмечено, что у женщин основной группы уровень данного интерлейкина был достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы ( $p=0,014$ ). В подгруппах женщин с ЗРП I степени и

ЗРП II–III степени, по сравнению с контрольной, также отмечалось достоверное понижение уровня IL-10 ( $p=0,040$ ,  $p < 0,038$  – соответственно). При сравнении внутри основной группы в зависимости от степени ЗРП достоверной разницы выявлено не было ( $p=0,920$ ) (табл. 2).

Таблица 2

#### Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови

Группы женщин (число наблюдений)	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов периферической крови (пг/мл) Me ( $Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ )
Контрольная группа (n=42)	729,20 (242,40–785,90)
Основная группа (ЗРП) (n=77)	420,50 (64,21–734,50) ***
ЗРП I степени (n=40)	439,35 (59,35–697,55) **
ЗРП II–III степени (n=37)	414,95 (70,62–759,20) **

**Примечание:** \* – статистически значимая разница значений с контрольной группой (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Сниженная внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин с ЗРП сопоставляется с секрецией данного цитокина в культуре клеток. Снижение продукции IL-10, предположительно связанное с воспалительным процессом, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции крови и, как следствие, нарушению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения и развитию ЗРП [11]. Однако не наблюдалось различий в продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови в зависимости от тяжести ЗРП. По-видимому, изменения на системном уровне не отражают в полной мере процессов, происходящих непосредственно на границе контакта мать-плацента-плод при большем отставании фетометрических показателей от нормативных значений для данного срока беременности по данным УЗИ.

#### ВЫВОДЫ

1. Снижение продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови может быть ассоциировано с воспалительным процессом, что подтверждается данными клинической характе-

ристики обследуемых нами групп, и может быть важным звеном в патогенезе развития ЗРП.

2. Полученные нами данные совпадают с ранее опубликованными литературными данными и подтверждают роль IL-10, продуцируемого моноцитами периферической крови, в патогенезе ЗРП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Black R.E. Patterns of growth in early childhood and infectious disease and nutritional determinants. Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. 2017;87:63–72. doi: 10.1159/000448938.
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin. Med. Insights. Pediatr. 2016;10:67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
- Stott D., Bolten M., Salman M., Paraschiv D., Clark K., Kametas N.A. Maternal demographics and hemodynamics for the prediction of fetal growth restriction at booking, in pregnancies at high risk for placental insufficiency. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016;95(3):329–338. doi: 10.1111/aogs.12823.
- Familiari A., Bhide A., Morlando M., Scala C., Khalil A., Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal bi-

ometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(2):238–244. doi: 10.1111/aogs.12804.

5. Haşmaşanu M.G., Bolboaca S.D., Drugan T.C., Matyas M., Zaharie G.C. Parental factors associated with intrauterine growth restriction. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2015;143(11–12):701–706.

6. Burke N., Flood K., Muellers S., Murray A., Dunne E., Cotter B., Dempsey M., Dicker P., Geary M.P., Kenny D., Malone F.D. Reduced spontaneous platelet aggregation: a novel risk factor for adverse pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:132–136. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.010.

7. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;73(6):487–500. doi: 10.1111/aji.12329.

8. Chatterjee P., Chiasson V.L., Seerangan G., Tobin R.P., Kopriva S.E., Newell–Rogers M.K., Mitchell B.M. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am. J. Hypertens.* 2015;28(1):135–142. doi: 10.1093/ajh/hpu100.

9. Rozner A.E., Dambaeva S.V., Drenzek J.G., Durning M., Golos T.G. Modulation of cytokine and chemokine secretions in rhesus monkey trophoblast co-culture with decidual but not peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66(2):115–127. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00979.x.

10. Svensson–Arvelund J., Ernerudh J. The role of macrophages in promoting and maintaining homeostasis at the fetal-maternal interface. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;74(2):100–109. doi: 10.1111/aji.12357.

11. Chatterjee P., Chiasson V.L., Seerangan G., Tobin R.P., Kopriva S.E., Newell–Rogers M.K., Mitchell B.M. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am. J. Hypertens.* 2015;28(1):135–142. doi: 10.1093/ajh/hpu100.

#### REFERENCES

1. Black R.E. Patterns of growth in early childhood and infectious disease and nutritional determinants. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2017;87:63–72. doi: 10.1159/000448938.

2. Sharma D., Shastri S., Sharma. P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016;10:67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.

3. Stott D., Bolten M., Salman M., Paraschiv D., Clark K., Kametas N.A. Maternal demographics and hemodynamics for the prediction of fetal growth restriction at booking, in pregnancies at high risk for placental insufficiency. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(3):329–338. doi: 10.1111/aogs.12823.

4. Familiari A., Bhide A., Morlando M., Scala C., Khalil A., Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(2):238–244. doi: 10.1111/aogs.12804.

5. Haşmaşanu M.G., Bolboaca S.D., Drugan T.C., Matyas M., Zaharie G.C. Parental factors associated with intrauterine growth restriction. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2015;143(11–12):701–706.

6. Burke N., Flood K., Muellers S., Murray A., Dunne E., Cotter B., Dempsey M., Dicker P., Geary M.P., Kenny D., Malone F.D. Reduced spontaneous platelet aggregation: a novel risk factor for adverse pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;199:132–136. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.010.

7. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;73(6):487–500. doi: 10.1111/aji.12329.

8. Chatterjee P., Chiasson V.L., Seerangan G., Tobin R.P., Kopriva S.E., Newell–Rogers M.K., Mitchell B.M. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am. J. Hypertens.* 2015;28(1):135–142. doi: 10.1093/ajh/hpu100.

9. Rozner A.E., Dambaeva S.V., Drenzek J.G., Durning M., Golos T.G. Modulation of cytokine and chemokine secretions in rhesus monkey trophoblast co-culture with decidual but not peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66(2):115–127. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00979.x.

10. Svensson–Arvelund J., Ernerudh J. The role of macrophages in promoting and maintaining homeostasis at the fetal-maternal interface. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;74(2):100–109. doi: 10.1111/aji.12357.

11. Chatterjee P., Chiasson V.L., Seerangan G., Tobin R.P., Kopriva S.E., Newell–Rogers M.K., Mitchell B.M. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am. J. Hypertens.* 2015;28(1):135–142. doi: 10.1093/ajh/hpu100.

УДК: 618.1-089+618.181+616.351

## ГЛУБОКИЙ ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Галлямов Э. А.<sup>1,2,3</sup>, Аминова Л. Н.<sup>1</sup>, Насырова Н. И.<sup>2</sup>, Мурзина А. Г.<sup>1</sup>, Загайнов Е. В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Клиническая больница № 2 АО «Группа компаний «Медси», 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корпус 3–4, Россия<sup>2</sup>ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 7, Россия<sup>3</sup>Кафедра факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия**Для корреспонденции:** Мурзина Анна Геннадьевна, врач акушер-гинеколог, Клиническая больница № 2 АО «Группа компаний «Медси», г. Москва, E-mail: murzina\_anna\_@mail.ru**For correspondence:** Anna G. Murzina, gynecologist, Clinical Hospital № 2 by «Medsi group» Joint Stock Company, Moscow, E-mail: murzina\_anna\_@mail.ru**Information about authors:**Galljamov E. A., <http://orcid.org/0000-0002-1904-2660>Aminova L. N., <http://orcid.org/0000-0002-5646-1661>Nasirova N. I., <http://orcid.org/0000-0002-8162-3159>Murzina A. G., <http://orcid.org/0000-0001-8981-7698>Zagaynov E. V., <http://orcid.org/0000-0003-2024-7425>

## РЕЗЮМЕ

В период с 01 января 2013 года по 31 декабря 2016 года на базах отделения гинекологии Клинической больницы № 2 Акционерного общества «Группа компаний «Медси», отделения гинекологии Федерального бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница гражданской авиации» было прооперировано 917 пациенток по поводу наружного эндометриоза. Проанализированы результаты лечения в случаях вовлечения кишечника в эндометриозидный процесс (215 случаев). Рассматривались следующие варианты лечения: ректальный шейвинг, удаление очага до слизистого слоя кишки, дисковидная и циркулярная резекция кишки. Оценивались частота и характер осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien–Dindo, субъективная оценка болевого синдрома, кишечных симптомов пациенток до и после операции. Установлено, что возникновение послеоперационных осложнений не связано с применением какой-либо из хирургических техник. Радикальное лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, включающее в себя резекцию толстой кишки, необходимо и оправдано, так как приводит к купированию симптомов, улучшению качества жизни. Подобные операции должны выполняться компетентными специалистами в специализированных центрах, что позволит снизить количество послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания. Отмечены случаи интраоперационного выявления эндометриоза кишечника при проведении экстренных и плановых операций, при которых масштаб патологического процесса был недооценен в ходе предоперационной диагностики. В таких случаях целесообразно выполнять окончательный объем операции (резекцию кишки) вторым этапом после дообследования (колоноскопия, магнитно-резонансная томография органов малого таза) и проведения медикаментозной терапии (диеногест, агонисты гонадотропин рилизинг-гормона). Такая тактика позволяет уменьшить травматизацию тканей, уменьшить объем иссеченной части органа, минимизировать риски интра- и послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриоз кишечника, радикальная операция, лапароскопия, резекция кишки.

### DEEP INFLTRATIVE ENDOMETRIOSIS WITH THE AFFECT OF THE BOWEL. THE CHOICE OF THE DESIRABLE SURGICAL APPROACH

Galljamov E. A.<sup>1,2,3</sup>, Aminova L. N.<sup>1</sup>, Nasirova N. I.<sup>2</sup>, Murzina A. G.<sup>1</sup>, Zagaynov E. V.<sup>3</sup><sup>1</sup>Clinical Hospital № 2 by «Medsi group» Joint Stock Company, Moscow, Russia<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russia<sup>3</sup>Department of faculty surgery № 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## SUMMARY

Over 01 January 2013 to 31 December 2016 period, 917 patients were operated for external endometriosis at the gynecology department of Clinical Hospital № 2 by «Medsi group» Joint Stock Company and the gynecology department of Federal Budgetary Institution «Central Clinical Hospital of Civil Aviation». The results of treatment on the basis of 215 cases of the bowel endometriosis were analyzed. Such treatment options as rectal shaping, mucosal skinning, discoid and circular resection of the bowel were considered. The frequency and nature of

postoperative complications in the Clavien–Dindo classification, subjective assessment of pain syndrome, and intestinal symptoms of patients before and after surgery were evaluated. It was found that the occurrence of postoperative complications is not associated with the implementation of any of the surgical techniques. Definitive treatment of deep infiltrative endometriosis, including resection of the bowel, is reasonably necessary, because it leads to reversal of symptoms, improvement of health-related quality of life. Such operations should be performed by qualified specialists and in specialized centers, which results in the reduction of the number of postoperative complications, relapses of the disease. There are identified the cases of intraoperative detection of bowel endometriosis in the course of emergency surgical interventions and planned operations, if the scale of the pathological process was underestimated during preoperative diagnosis. It is recommended to perform the final volume of the operation (bowel resection) in the second stage after additional examination (colonoscopy, magnetic resonance imaging of pelvic organs) and medical therapy (dienogest, gonadotropin releasing hormone agonists) in such cases. This approach allows reducing the traumatization of tissue and the volume of the excised part of the organ, as well as minimizing the risks of intra- and postoperative complications.

**Key words: endometriosis, deep infiltrative endometriosis, intestine endometriosis, bowel endometriosis, radical operation, laparoscopy, bowel resection.**

Эндометриоз – это дисгормональный, иммунозависимый и генетически обусловленный патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием [1]. По данным статистики, эндометриозом страдает около 10% женщин в мире. В России численность женщин с диагнозом «эндометриоз» составляет около 15 миллионов, а частота его встречаемости неуклонно растет [2, 3]. Наиболее сложной для диагностики и лечения проблемой является глубокий инфильтративный эндометриоз, который характеризуется прорастанием эндометриоидного субстрата на глубину более 5 мм от поверхности пораженной ткани с формированием эндометриоидных инфильтратов [4, 5]. Глубокий инфильтративный эндометриоз поражает крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку, кишечник и мочевыводящие пути [6]. Частота эндометриоза кишечника составляет от 3 до 37%, чаще всего он поражает прямую (в 13–53% всех случаев эндометриоза кишечника) и сигмовидную (18–47%) кишку. Также в инфильтративный процесс могут вовлекаться тонкая кишка (2–5%), аппендикс (3–18%) [7]. Эндометриоз мочевыводительной системы встречается в 0,3–12% случаев, из них: мочевой пузырь – 80%, мочеточники – 14%, почки – 4% [8]. Глубокий инфильтративный эндометриоз может привести к полному искажению топографии органов малого таза.

Следует подчеркнуть, что именно инфильтративная форма эндометриоза хуже всего поддается консервативному лечению. Поэтому «золотым стандартом» лечения глубокого инфильтративного эндометриоза является хирургическое удаление пораженных тканей [8].

В зависимости от глубины поражения тканей при эндометриозе кишечника могут быть применены различные хирургические тактики [9]:

1. Ректальный шейвинг – очаг глубокого инфильтративного эндометриоза удаляется из

мышечного слоя кишки без вскрытия ее просвета. Дефект в стенке кишки может быть ушит или нет, в зависимости от глубины резекции.

2. Удаление очага до слизистого слоя кишки (mucosal skinning) – глубокое иссечение очага эндометриоза вместе с мышечным слоем кишки, оставляя лишь слизистую оболочку. Дефект стенки прямой кишки подлежит обязательному ушиванию в конце процедуры.

3. Дисковидная резекция кишки – заключается в удалении очага эндометриоза из стенки кишечника с иссечением всех ее слоев и вскрытием просвета и последующим ушиванием дефекта. Данный метод используется в случае, если поражена менее чем одна треть окружности кишки.

4. Циркулярная резекция кишки – удаление участка кишки, пораженной эндометриозом, с наложением анастомоза.

Целью настоящего исследования являлась оценка целесообразности радикального лечения эндометриоза, рисков послеоперационных осложнений, ближайших результатов лечения, а также оценка технических и профессиональных требований к выполнению сложных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 917 операций по поводу наружного эндометриоза, выполненных в период с 01 января 2013 года по 31 декабря 2016 года, на базах отделения гинекологии Клинической больницы № 2 Акционерного общества «Группа компаний «Медси», отделения гинекологии Федерального бюджетного учреждения (ФБУ) «Центральная клиническая больница гражданской авиации». Во всех случаях эндометриоз был подтвержден гистологически.

На этапе планирования и подготовки к оперативному вмешательству собирался анамнез заболевания и жизни, проводилось бимануальное ректовагинальное обследование, трансвагинальное

ультразвуковое исследование органов малого таза всем пациенткам. По показаниям при подозрении на инфильтративную форму эндометриоза выполнялись магнитно-резонансная томография, колоноскопия, уретероцистоскопия. Все операции были выполнены лапароскопическим доступом, с участием специалистов, имеющих достаточный опыт миниинвазивной хирургии малого таза.

Оценивались:

- степень распространенности эндометриоза по классификации Американского общества репродуктивной медицины от I до IV;

- частота выявления глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением различных отделов кишечника;

- частота выполнения различных методов оперативного лечения при выявлении глубокого инфильтративного эндометриоза кишечника;

- наличие осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien–Dindo [10];

- субъективная оценка болевого синдрома (диспареуния, хроническая тазовая боль, боли при акте дефекации), кишечных симптомов (вздутие

живота, нарушение стула во время менструации, ректальное кровотечение) пациентки до и после операции на основании анкетирования, проводимого на повторной консультации гинеколога спустя 3 месяца после операции.

Для измерения интенсивности боли использовался тест субъективной самооценки с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), градуированной от 0 (полное отсутствие боли) до 10 см (самая сильная боль, которую можно представить).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 01 января 2013 года по 31 декабря 2016 года на базах отделения гинекологии Клинической больницы № 2 Акционерного общества «Группа компаний «Медси» в Боткинском проезде, отделения гинекологии ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» было прооперировано 917 пациенток по поводу наружного эндометриоза. Во всех случаях проведено стадирование эндометриоза по классификации ASRM (табл.).

Таблица

**Количество выполненных операций при различных стадиях эндометриоза**

Стадия эндометриоза по классификации ASRM	Количество выполненных операций	
	Абс.	%
I	67	7,31%
II	86	9,38%
III	699	76,23%
IV	65	7,09%

Из 917 случаев вовлечение в эндометриозидный процесс различных отделов кишечника выявлено в 215 случаях (23,45% от всех операций по поводу эндометриоза), из них: в 171 (79,53%) случае проводился шейвинг прямой и сигмовидной кишки; в 14 (6,51%) случаях выполнена аппендэктомия в связи с вовлечением аппендикса в инфильтрат; в 14 (6,51%) – иссечение инфильтрата до слизистого слоя кишки без вскрытия просвета с наложением интракорпоральных швов; в 10 (4,65%) – полнослойная дисковидная резекция стенки толстой кишки с наложением двухрядного интракорпорального шва и с выполнением теста на герметичность; в 6 (2,79%) – циркулярная резекция кишки с наложением аппаратного анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом.

Все операции выполнялись лапароскопическим доступом. Конверсий в лапаротомию, летальных исходов, ятрогенного повреждения мочеточников не было. У 6 пациенток, которым выполнялись дисковидные или циркулярные

резекции кишки, ранее уже проводились лапароскопические операции (у 5 – в экстренном порядке по поводу разрыва эндометриозидных кист, у 1 пациентки – оперативное вмешательство в плановом порядке по поводу бесплодия).

Наличие послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo:

- Послеоперационные осложнения I степени (любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства; разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия) диагностированы у 66 (7,2%) пациенток. Из них у 40 отмечалась фебрильная температура в первые сутки после операции, что потребовало назначения антипиретиков, у 12 пациенток была зарегистрирована длительная (более 24 часов) лихорадка, требующая назначения антипиретической, инфузионной терапии и увеличивающая период наблюдения

в стационаре, у 14 – болевой синдром, требующий назначения наркотических анальгетиков.

- Послеоперационные осложнения II степени (требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания) не наблюдались.

- Послеоперационные осложнения IIIa степени (требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство без общего обезболивания) диагностированы у 4 (0,44%) пациенток в виде кровотечения из послеоперационной раны на передней брюшной стенке, что потребовало наложения гемостатического шва под местной анестезией.

- Послеоперационные осложнения IIIb степени (требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство под общим обезболиванием) зарегистрированы у 5 (0,55%) пациенток, которым выполнялась релапароскопия по поводу внутрибрюшного кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

- Послеоперационных осложнений IVa степени (недостаточность функции одного органа, включая диализ), IVb степени (полиорганная недостаточность) и V степени (летальный исход) зарегистрировано не было.

При анализе послеоперационных осложнений при операциях по поводу эндометриоза кишечника выявлены следующие результаты: у 16 пациенток зарегистрированы осложнения I степени по классификации Clavien–Dindo. В 10 случаях отмечалась фебрильная температура в первые сутки после операции, из них: у 9 пациенток – после ректального шейвинга, у 1 пациентки – после удаления эндометриоидного очага до слизистого слоя кишки, у 1 – после дисковидной резекции кишки. В 5 случаях возник интенсивный болевой синдром, купированный приемом наркотических анальгетиков, из них: у 4 пациенток – после ректального шейвинга, у 1 – после циркулярной резекции кишки. В 1 случае у пациентки после ректального шейвинга регистрировалась длительная (более 24 часов) лихорадка. В 8 из 10 случаев фебрильной температуры в первые сутки после операции, а также в 1 случае длительной (более 24 часов) лихорадки во время операции в качестве дополнительного гемостатического средства при обширных раневых поверхностях после иссечения очагов эндометриоза была применена полисахаридная гемостатическая система PerClot. Осложнений III–V степени среди операций по поводу эндометриоза кишечника не было.

У 78 пациенток, перенесших операции по поводу эндометриоза кишечника, были изучены отдаленные результаты лечения путем анкетирования на повторной консультации гинеколога спустя 3 месяца после операции. Из них 60 пациенткам выполнялся шейвинг прямой кишки, 8 – иссечение

очага до слизистого слоя кишки, 6 – дисковидная резекция и 4 – циркулярная резекция кишки.

В группе пациенток, которым был выполнен шейвинг прямой кишки, отмечено снижение среднего уровня боли при половом контакте с  $6,8 \pm 0,8$  см до  $3,2 \pm 0,7$  см, хронической тазовой боли с  $5,5 \pm 0,8$  до  $4,1 \pm 0,4$  см. Боли при акте дефекации перед оперативным лечением отмечали 21 из 60 пациенток, что составляет 35%. Средний уровень боли при акте дефекации в послеоперационном периоде снизился с  $5,9 \pm 0,6$  до  $2,3 \pm 0,4$  см. Наличие кишечных симптомов отмечали 48 пациенток (80%). Из них 44 пациентки отметили исчезновение, либо значительное уменьшение интенсивности кишечных симптомов через 3 месяца после операции, что составляет 91,67%.

В группе пациенток с иссечением кишки до слизистого слоя отмечено снижение среднего уровня боли при диспареунии с  $7,2 \pm 0,9$  см до  $3,6 \pm 0,3$  см, хронической тазовой боли с  $6,5 \pm 0,8$  до  $3,4 \pm 0,4$  см. Боли при акте дефекации отмечали 4 опрашиваемые пациентки (50%), при этом в послеоперационном периоде интенсивность боли снизилась с  $6,7 \pm 0,7$  см до  $3,4 \pm 0,9$  см. Кишечные симптомы беспокоили 8 (100%) пациенток, после операции снижались интенсивности симптомов или полное их исчезновение отметили 8 (100%) пациенток.

У 6 пациенток, перенесших дисковидную резекцию кишки, также отмечалось снижение уровня боли после операции: диспареуния – с  $7,3 \pm 0,5$  см до  $4,0 \pm 0,7$  см, хроническая тазовая боль – с  $6,1 \pm 0,3$  до  $3,6 \pm 0,4$  см. Боли при акте дефекации до операции отмечались у 6 (100%) пациенток, после операции все пациентки отмечали снижение интенсивности боли с  $6,5 \pm 0,5$  до  $3,5 \pm 0,5$  см. Вздутие кишечника, нарушение стула во время менструации отмечали 6 (100%) пациенток, в послеоперационном периоде у 6 (100%) симптомы купировались.

У 4 пациенток, которым была выполнена циркулярная резекция прямой кишки, уменьшились симптомы диспареунии с  $7,0 \pm 0,5$  до  $3,5 \pm 0,5$  см, хронической тазовой боли с  $6,5 \pm 0,5$  до  $3,0 \pm 0,3$  см, боли при акте дефекации – с  $6,4 \pm 0,3$  до  $2,5 \pm 0,4$  см. У 1 пациентки отмечались кровянистые выделения при акте дефекации во время менструации, что полностью купировалось после операции. Кишечные симптомы отмечались у 4 (100%) пациенток, после операции все пациентки (100%) отмечали значительное улучшение.

Все пациентки после операции получали медикаментозную противорецидивную терапию (диенгест 2 мг в течение 6 месяцев, либо препараты агонистов гонадотропин релизинг-гормона в течение 4–6 месяцев). В ходе наблюдения отмечено отсутствие рецидивов эндометриоза при ректовагинальном исследовании и транвагинальном ультразвуковом исследовании у 78 (100%) пациенток.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе наблюдения было установлено, что наибольшее количество операций по поводу эндометриоза выполняется при эндометриозе III стадии ASRM. Вероятнее всего, это связано с тем, что у данных больных определяются ультразвуковые признаки эндометриоза в виде эндометриoidных кист. Эндометриоз I–II стадий ASRM чаще всего является интраоперационной находкой.

Из 917 исследуемых пациенток с наружным эндометриозом 215 пациенток были прооперированы по поводу эндометриоза кишечника, что составило 23,45%. Таким образом, эндометриоз кишечника является распространенным явлением среди пациенток с наружным эндометриозом. Это следует учесть при предоперационной подготовке и обследовании больных, у которых планируется оперативное вмешательство по поводу наружного эндометриоза, а также при выборе операционной бригады и технического оснащения операционной.

Из указанных 215 операций чаще всего (в 79,53% случаях) проводился шейвинг прямой и сигмовидной кишки, реже всего (в 2,79% случаев) выполнялась циркулярная резекция кишки с наложением аппаратного анастомоза. Выбор хирургической техники зависел от глубины и распространенности эндометриoidного процесса и вовлеченности в инфильтрат слизистого слоя кишки.

6 пациенткам дисковидные или циркулярные резекции кишки проводились в ходе второго этапа оперативного лечения. Эти случаи, на наш взгляд, заслуживают особого внимания, так как диагноз глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника не был установлен пациенткам до первого оперативного вмешательства. Пяти пациенткам на базе наших учреждений выполнялись экстренные операции по поводу разрыва эндометриoidных кист, 1 пациентке – оперативное вмешательство в плановом порядке по поводу бесплодия. После выявления распространенного эндометриоза органов малого таза с вовлечением кишечника выполнено разделение спаечного процесса, иссечение и коагуляция четко визуализируемых эндометриoidных очагов, удаление эндометриoidных кист, восстановлена анатомия органов малого таза, проведено стадирование эндометриоза, оценка его распространенности, гистологическая верификация диагноза. В послеоперационном периоде пациентки проходили необходимую подготовку перед вторым этапом лечения – каждой пациентке назначалась гормональная терапия (диеногест или агонисты гонадотропин рилизинг-гормона) на 2–3 месяца с целью уменьшения и ограничения эндометриoidных инфильтратов, снижения выраженности симптомов во время предоперационной подго-

товки. Выполнялась колоноскопия для оценки вовлеченности слизистого слоя толстой кишки в эндометриoidный инфильтрат, магнитно-резонансная томография органов малого таза. При дообследовании выявлено вовлечение слизистой оболочки толстой кишки в эндометриoidный инфильтрат во всех 6 случаях. По результатам обследования в каждом случае определялась оптимальная хирургическая тактика, приглашался специалист, сертифицированный по гинекологии, хирургии, обладающий навыками лапароскопической резекции толстого кишечника. Операция проводилась через 2–3 месяца после предыдущей. Радикальное хирургическое удаление очагов эндометриоза, включающее одномоментную резекцию кишки, не проводилось на первых этапах оперативного лечения в связи с отсутствием информации о глубине инвазии эндометриоза, вовлеченности слизистого слоя кишки в эндометриoidный процесс, недостаточной подготовкой кишечника при экстренных операциях. Отмечено, что назначение медикаментозной терапии (диеногест, агонисты гонадотропин рилизинг-гормона) уменьшает распространенность эндометриoidных очагов, ограничивает их, обеспечивая более четкую визуализацию границ эндометриoidного поражения (и, соответственно, границ иссечения) по сравнению с первичным лапароскопическим вмешательством, и следовательно, позволяет снизить травматизацию тканей при повторной операции, уменьшить объем иссеченной части органа, минимизировать риски интра- и послеоперационных осложнений.

В ходе исследования отмечено, что нет достоверных различий в тяжести послеоперационных осложнений при выполнении различных хирургических методик (все осложнения классифицировались как I степень по классификации Clieven–Dindo) при условии выполнения операций по поводу эндометриоза кишечника квалифицированными и опытными специалистами и достаточного оснащения операционной. В большинстве случаев послеоперационные осложнения в виде повышения температуры в первые сутки после операции (7 случаев ректального шейвинга, 1 случай удаления очага до слизистого слоя кишки), а также сохранение фебрильной температуры более 24 часов (1 случай ректального шейвинга), вероятнее всего, были связаны с применением препарата PerClot. В группе пациенток с циркулярной резекцией кишки выявлено 1 послеоперационное осложнение I степени по классификации Clieven–Dindo в виде интенсивного болевого синдрома, что, скорее всего, связано с индивидуальными особенностями пациентки (высокая чувствительность к боли).

При анализе выраженности болевого синдрома и кишечных симптомов у 78 пациенток

до и после оперативных вмешательств по поводу эндометриоза кишечника отмечено значительное уменьшение болевых ощущений во время полового акта, при акте дефекации, снижение выраженности хронической тазовой боли, уменьшение или полное исчезновение кишечных симптомов. Выявленных различий между группами пациенток, которым применялись разные хирургические техники, выявлено не было.

#### ВЫВОДЫ

1. У пациенток с наружным эндометриозом высока вероятность вовлечения в эндометриодный инфильтративный процесс различных отделов кишечника, следовательно, для выбора оптимальной хирургической тактики необходимо тщательное предоперационное обследование пациенток, включающее в себя колоноскопию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

2. Возникновение послеоперационных осложнений не связано с применением какой-либо из хирургических техник. Радикальное лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, включающее в себя резекцию толстой кишки, необходимо и оправдано, так как приводит к купированию симптомов, улучшению качества жизни и снижению рецидивов заболевания.

3. Подобные операции должны выполняться компетентными специалистами и в специализированных центрах, что позволит снизить количество послеоперационных осложнений, количество рецидивов заболевания.

4. В случаях интраоперационной диагностики распространенного эндометриоза с выраженным спаечным процессом и вовлечением в эндометриодный инфильтрат кишечника при проведении экстренных оперативных вмешательств целесообразно разделить операцию на 2 этапа. Первым этапом необходимо выполнить разделение спаек, удаление четко визуализируемых очагов эндометриоза, максимально восстановить анатомию органов малого таза, не выполняя при этом резекцию кишечника. Вторым этапом в плановом порядке после дообследования, подготовки кишечника и проведения медикаментозного лечения эндометриоза (диеногест, агонисты гонадотропин релизинг-гормона) в течение 2–3 месяцев проводится радикальная операция (резекция кишечника). Данная хирургическая тактика позволяет уменьшить травматизацию тканей, уменьшить объем иссеченной части органа, минимизировать риски интра- и послеоперационных осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии. *Патология*. 2014;2(31):4–11.
2. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., Савостикова М.В., Баринов В.В., Калиничева Е.В. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы. *Онкогинекология*. 2015;2:16–24.
3. Манухин И.Б. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Чапрон С. Глубокий инфильтрирующий эндометриоз: диагностика и терапевтические стратегии. *Репродуктивная эндокринология*. 2011;1:70–76.
5. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
6. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/b7b/endometrioz.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2017.
7. Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н., Федоров А.А., Чантурия Т.З., Барто Р.А. Роль ретроцервикального эндометриоза в генезе бесплодия. *Клинический случай и обзор литературы*. *Русский медицинский журнал*. 2014;14:1070.
8. Milone M., Vignali A., Milone F., Pignata G., Elmore U., Musella M., De Placido G., Mollo A., Fernandez LM., Coretti G., Bracale U., Rosati R. Colorectal resection in deep pelvic endometriosis: surgical technique and post-operative complications. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(47):13345–13351. doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13345.
9. Trippia C.H., Zomer M.T., Terazaki C.R., Martin R.L., Ribeiro R., Kondo W. Relevance of imaging examinations in the surgical planning of patients with bowel endometriosis. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health*. 2016;10:1–8. doi: 10.4137/CMRH.S29472.
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg*. 2004;240(2):205–213.

#### REFERENCES

1. Avamenko N.V. Endometriosis: etiology, pathogenesis, diagnostics, modern aspects of treatment. *Patologija*. 2014;2(31):4–11. (In Russ).
2. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Sonova M.M., Savostikova M.V., Barinov V.V., Kalinicheva E.V. Endometriosis and ovarian cancer. Continuing the theme. *Onkoginekologija*. 2015;2:16–24. (In Russ).
3. Manuhin I.B. Tumilovich L.G., Gevorkjan M.A. Ginekologicheskaja jendokrinologija: klinicheskie lekcii. 2-e izd. M.: GJeOTAR-Media; 2010. (In Russ).

4. Chapron C. Deep infiltrating endometriosis: diagnosis and therapeutic strategies. *Reproduktivnaja jendokrinologija*. 2011;1:70–76. (In Russ).
5. Ishhenko A.I., Kudrina E.A. Jendometrioz: diagnostika i lechenie. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008. (In Russ).
6. Jendometrioz: diagnostika, lechenie i rehabilitacija. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh. M.; 2013. Dostupno po: <https://mz19.ru/upload/iblock/b7b/endometrioz.pdf>. Ssylka aktivna na 22.02.2017. (In Russ).
7. Popov A.A., Slobodyanyuk B.A., Manannikova T.N., Fedorov A.A., Chanturiya T.Z., Barto R.A. The role of retrocervical endometriosis in the genesis of infertility. Case report and literature review. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;14:1070. (In Russ).
8. Milone M., Vignali A., Milone F., Pignata G., Elmore U., Musella M., De Placido G., Mollo A., Fernandez LM., Coretti G., Bracale U., Rosati R. Colorectal resection in deep pelvic endometriosis: surgical technique and post-operative complications. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(47):13345–13351. doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13345.
9. Trippia C.H., Zomer M.T., Terazaki C.R., Martin R.L., Ribeiro R., Kondo W. Relevance of imaging examinations in the surgical planning of patients with bowel endometriosis. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health*. 2016;10:1–8. doi: 10.4137/CMRH.S29472.
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg*. 2004;240(2):205–213.

УДК: 617-089.87

## ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ЭВИСЦЕРАЦИИ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

Галлямов Э. А.<sup>1,6</sup>, Биктимиров Р. Г.<sup>2</sup>, Сергеев В. П.<sup>3</sup>, Санжаров А. Е.<sup>4</sup>, Биктимиров Т. Р.<sup>2</sup>,  
Кочкин А. Д.<sup>5</sup>, Володин Д. И.<sup>3</sup>, Загайнов Е. В.<sup>1</sup>, Гололобов Г. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Московская область, Химкинский городской округ, микрорайон Новогорск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Россия

<sup>5</sup>УЗ «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород открытого акционерного общества «Российские железные дороги», 603140, г. Нижний Новгород, пр. Ленина, 18, Россия

<sup>6</sup>ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 7, Россия

**Для корреспонденции:** Гололобов Григорий Юрьевич, ординатор кафедры факультетской хирургии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, E-mail: griffan@gmail.com

**For correspondence:** Grigoriy Yu. Gololobov, resident of the department of faculty surgery № 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, E-mail: griffan@gmail.com

### Information about authors:

Galljamov E. A., <http://orcid.org/0000-0002-1904-2660>

Biktimirov R. G., <http://orcid.org/0000-0002-7060-2299>

Sergeev V. P., <http://orcid.org/0000-0002-0193-4054>

Sanzharov A. E., <http://orcid.org/0000-0001-9648-1555>

Biktimirov T. R., <http://orcid.org/0000-0003-3210-4704>

Kochkin A. D., <http://orcid.org/0000-0003-3258-6029>

Volodin D. I., <http://orcid.org/0000-0002-0090-6449>

Zagaynov E. V., <http://orcid.org/0000-0003-2024-7425>

Gololobov G. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-9279-8600>

### РЕЗЮМЕ

В период с 2011 по 2016 год было выполнено 12 лапароскопических эвисцераций у женщин 52–77 лет по поводу местно-распространённого рака органов малого таза. После проведённых обязательных исследований – компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости, колоноскопии, цистоскопии, экскреторной урографии, ректального осмотра, онкомаркеров, лабораторного исследования (гемоглобин, остаточный азот сыворотки крови), сцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии – было подтверждено наличие местно-распространённого поражения, пациентки были отправлены на операцию. Описана методика данного операционного вмешательства: методика удаления опухолевого конгломерата и реконструктивный этап. Было выполнено 4 тотальных, 5 передних и 3 задних эвисцераций. В целях деривации мочи была выполнена операция Bricker, для деривации кала сформирован первичный анастомоз циркулярным шивающим аппаратом с дополнительной превентивной стомой или же сформирована концевая колостома. Приведены периоперационные результаты экзентерации органов малого таза. Оценивались частота и характер осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien–Dindo. При сравнении с результатами других работ по открытой традиционной экзентерации таза, мы можем судить, что при лапароскопическом доступе достоверно меньше кровопотеря, пациенты проводят меньше времени в реанимации, отделении, также меньше частота ранних послеоперационных осложнений. Подобные операции должны выполняться компетентными специалистами и в специализированных центрах, что позволит снизить количество осложнений, рецидивов, а также позволит сформулировать опыт мультиорганных вмешательств для последующего внедрения их в повсеместную практику.

**Ключевые слова:** эвисцерация, экзентерация, лапароскопия, лапароскопическая эвисцерация таза, местно-распространенный рак.

## EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC PELVIC EXENTERATION FOR WOMEN

Galljamov Je. A.<sup>1,6</sup>, Biktimirov R. G.<sup>2</sup>, Sergeev V. P.<sup>3</sup>, Sanzharov A. E.<sup>4</sup>, Biktimirov T. R.<sup>2</sup>, Kochkin A. D.<sup>5</sup>, Volodin D. I.<sup>3</sup>, Zagajnov E. V.<sup>1</sup>, Gololobov G. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of faculty surgery № 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal Clinical Center of High Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow region, Himkinskij city district, district Novogorsk, Russia

<sup>3</sup>State Research Center of Russian Federation – the Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Federal Research and Clinical Center of specialized health care practices and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Road Clinical Hospital at the Nizhny Novgorod Station of the Open Joint Stock Company «Russian Railways», Nizhny Novgorod, Russia

<sup>6</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russia

## SUMMARY

In the period 2011 to 2016 12 laparoscopic eviscerations were performed in women aged 52–77 years due to locally advanced cancers of the pelvic organs. After the compulsory examinations – computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound of pelvic organs and abdominal cavity, colonoscopy, cystoscopy, excretory urography, rectal examination, oncomarkers, laboratory study (hemoglobin, residual nitrogen Blood serum), scintigraphy, positron emission tomography – the presence of locally advanced lesions was confirmed, and the patients were sent for surgery. The technique of surgical intervention: the method of tumor removal of the conglomerate and reconstructive phase. 4 of total, 5 front and 3 rear evisceration was performed. For the purpose of urine diversion was performed a Bricker operation, for the derivation of feces was formed a primary anastomosis with a circular stapler with an additional preventive stoma, or a terminal colostomy. Perioperative results of pelvic excretion are given. The frequency and nature of postoperative complications in the Clavien–Dindo classification. When compared with the results of other works on open traditional pelvis exenteration, we can judge that with laparoscopic access there is significantly less blood loss, patients spend less time in intensive care, separation, and less the frequency of early postoperative complications. Such operations should be carried out by competent specialists and in specialized centers, which will reduce the number of complications, relapses, and also will allow to accumulate experience of multi-organizational interventions, for their subsequent introduction into general practice.

**Key words:** exenteration, laparoscopy, laparoscopic pelvic exenteration, locally advanced pelvic cancer.

По данным всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется до 12 миллионов впервые выявленных злокачественных новообразований, среди которых 16% образований располагаются в области малого таза [1, 2]. По последним данным, рак шейки матки составляет 15% от всех онкологических заболеваний, колоректальный рак – 9,7%, рак мочевого пузыря – 4,5% [1–4]. Несмотря на современные высокотехнологичные методы ранней диагностики онкологических заболеваний и проводимую работу над диспансеризацией населения, количество местно-распространённых опухолей по-прежнему велико. В случае отсутствия отдаленных метастазов для таких пациентов онкологически оправданным вмешательством является иссечение вовлеченных в опухолевый процесс органов малого таза [5–8]. Для радикального удаления местно-распространенного рака органов малого таза у больных необходимо выполнить комбинированные оперативные вмешательства с резекцией или экстирпацией смежных органов, вовлеченных в опухолевый процесс. В случаях, когда вовлеченные тазовые органы образуют единый опухолевый конгломерат и невозможно обеспечить необходимый радикализм резекцией по границе здоровых тканей, единственно возможным и онкологически

обоснованным радикальным вмешательством является эвисцерация тазовых органов [9, 10]. Эвисцерацией таза (экзентерацией таза) называют операцию по удалению всех органов малого таза: прямой кишки, мочевого пузыря с тазовыми отделами мочеточников, тазовой брюшины, леваторов, ткани промежности, тазовых лимфоузлов с клетчаткой, матки с придатками, влагалища и вульвы у женщин, предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин. Существует разделение эвисцерации на заднюю, переднюю и тотальную. При передней эвисцерации удаляют органы и ткани, расположенные спереди от прямой кишки – мочевой пузырь, матку с придатками, проксимальную часть влагалища, при задней эвисцерации – все органы, позади мочевого пузыря – прямую кишку, матку с придатками, верхние отделы влагалища [5, 6, 9, 11, 12]. Традиционно эвисцерацию выполняют доступом через полную срединную лапаротомию, однако стремительное развитие современных медицинских технологий, особенно в последние десять лет, позволяет на принципиально новом уровне осуществлять хирургические вмешательства. Внедрение новых биэндоскопических и лапароскопических операций, которые применяются и совершенствуются уже более двадцати лет, позволяют сократить сроки реабилитации пациентов,

послеоперационные сроки госпитализации, что является экономически выгодным и целесообразным. Важным моментом является снижение риска развития кишечной непроходимости, гнойных осложнений послеоперационных ран, снижение вероятности развития несостоятельности сформированных анастомозов, а также косметический эффект эндовидеохирургического вмешательства. На сегодняшний день преимущества открытой хирургии при мультиорганных вмешательствах – это время оперативного вмешательства и стоимость затрачиваемых расходных материалов [5, 6, 11, 13, 14].

Цель исследования – оценить эффективность лапароскопической эвисцерации малого таза у женщин.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2011 по 2016 год было выполнено 12 лапароскопических эвисцераций у женщин в возрасте 52–77 лет (средний возраст – 61,5), из них: 3 пациентки – с раком шейки матки, 4 – с раком мочевого пузыря, 3 женщины – с раком прямой кишки, 2 пациентки – с рецидивом рака культи влагалища после ранее перенесенной экстирпации матки.

Наиболее распространенными жалобами были: кровь во время дефекации, кровянистые выделения из влагалища, макрогематурия, объемное образование малого таза, запоры, анемия, наличие свищей, боли в малом тазу, слабость, резкое снижение веса. Стандартное предоперационное обследование включало: компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, колоноскопию, цистоскопию, экскреторную урографию, ректальный осмотр, онкомаркеры, лабораторное исследование (гемоглобин, остаточный азот сыворотки крови); по показаниям – сцинтиграфию, позитронно-эмиссионную томографию.

#### Технические особенности оперативного вмешательства:

Последний прием пищи в 18:00 вечером перед операцией, последний приём жидкости не позднее, чем за 2 часа до операции, подготовка кишечника не требуется.

Эндовидеохирургическая стойка располагается у края операционного стола, оперирующий хирург на разных этапах стоит слева и справа от пациента, работает через параллельно установленные порты. Первый ассистент с противоположной стороны от хирурга, камер-ассистент стоит за головой. Вход в брюшную полость осуществляется оптическим троакаром 10 мм на 3–4 см выше пупка. Карбоксиперитонеум 10–12 мм рт. ст., умеренное положение Тренделенбурга. Рабочие

троакары по параректальным линиям на уровне оптического троакара – два 5 мм порта, по левой передней аксилярной – 12 мм порт, по правой – 5 мм порт. Расположение троакаров, оборудования, операционной бригады представлено на рисунке 1.

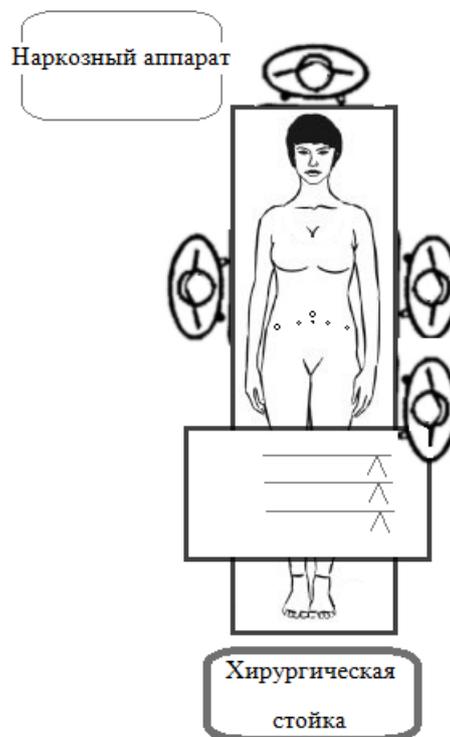


Рис. 1. Расположение троакаров и хирургов.

Далее адгезиолизис, обзорная лапароскопия на предмет прочей патологии и видимых метастазов. Определение резектабельности опухоли и определение объема оперативного вмешательства. При отсутствии отдаленных метастазов, отсутствии выпячиваний по брюшине выше уровня пупка и определении интактности общих и наружных подвздошных артерий и вен случай считается операбельным, и выполняется операция в запланированном объеме.

Первым этапом выполняется мобилизация и удаление опухолевого конгломерата: мочевого пузыря, матка с придатками, влагалище и тазовая брюшина – при передней эвисцерации (рис. 2), прямая кишка, матка с придатками, влагалище и тазовая брюшина – при задней эвисцерации; все вышеперечисленные органы – при полной эвисцерации малого таза. Группы лимфоузлов (обтураторные, подвздошные, пресакральные, аортокавальная группа) вместе с тазовой жировой клетчаткой по возможности удаляются en block вместе с препаратом (рис. 3). При передней или полной эвисцерации мочеточники клипируются и пересекаются на уровне юкставезикального отдела. При необходимости выполняется резекция прочих органов, вовлеченных в опухолевый конгломерат:

большой сальник, аппендикс, различные отделы тонкой кишки, сигмовидная кишка, брыжейка тонкой и толстой кишки. Затем удаленный комплекс помещается в контейнер объемом не менее 2 литров и либо извлекается сразу (рис. 4), либо временно размещается в поддиафрагмальном пространстве, чтобы не создавать трудности на этапе реконструкции. Стоит отметить крайне важное значение современных методов гемостаза при мультиорганных лапароскопических резекциях – это как и электрохирургические установки: аппарат LigaSure, Harmonic scalpel, Thunderbeat; гемостатики: ТахоКомб, Sugicel, Surgicel SNoW и другие; так и средства механического гемостаза: сшивающие аппараты и клиппапликаторы. Рациональный

выбор оборудования позволяет достичь полного гемостаза уже на этапе мобилизации и удаления конгломерата (рис. 5).

Далее этап реконструкции осуществляется в следующем порядке: сначала выполняется формирование мочевого резервуара из участка подвздошной кишки, затем последовательно формируются уретеро-резервуарные анастомозы слева и справа (рис. 6), затем дистальный конец сформированного илеокондуида выводится в правую подвздошную область (операция Bricker) (рис. 7). Затем реконструкция желудочно-кишечного тракта – первичный низкий анастомоз циркулярным сшивающим аппаратом или формирование концевой колостомы. Далее извлекается удаленный препарат в контей-



Рис. 2. Удаление мочевого пузыря, матки с придатками, верхней трети влагалища единым блоком при передней эвисцерации.

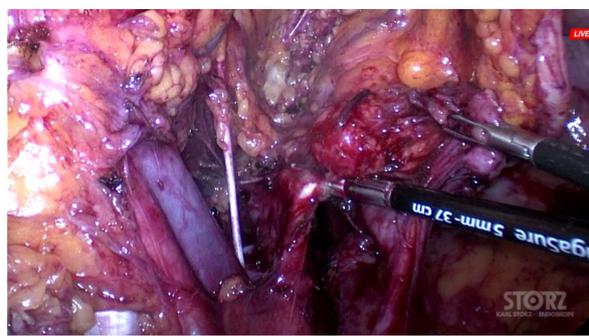


Рис. 3. Удаление лимфоузлов блоком вместе с препаратом.



Рис. 4. Извлечение препарата при передней эвисцерации единым блоком в контейнере через влагалище.



Рис. 5. Качественный гемостаз.



Рис. 6. Первый анастомоз с левым мочеточником.



Рис. 7. Сформированная уростома в правой подвздошной области.

нере, разрез выполняется по имеющемуся послеоперационному рубцу или выполняется доступ по Пфанненштилю. Раны ушиваются послойно.

Послеоперационный период: пациентка проводит в реанимации в среднем два дня, активизация вечером в день операции или на следующий день, антибиотикопрофилактика проводится в течение 2–3 суток после операции. Питание разрешено на следующие сутки после операции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациенткам была выполнена эвисцерация органов малого таза. Из них:

- 4 полные супралеаторные эвисцерации (2 – по поводу рецидива рака культы влагалища с прорастанием в прямую кишку и мочевого пузыря после экстирпации матки 3 и 6 лет назад (метод деривации мочи по Брикеру, деривация кала – концевая колостома); 1 – по поводу рака прямой кишки с прорастанием в матку и устья левого мочеточника (метод деривации мочи по Брикеру, деривация кала – концевая колостома); 1 – по поводу рака мочевого пузыря с прорастанием в матку и прямую кишку, осложнённая двумя свищами: мочепузырно-тонкокишечным и толстокишечно-влагалищным (метод деривации мочи по Брикеру, деривация кала – концевая колостома));

- 5 передних эвисцераций (3 – по поводу рака мочевого пузыря с вовлечением влагалища и шейки матки (метод деривации мочи по Брикеру); 2 – по поводу рака шейки матки с прорастанием в мочевой пузырь (метод деривации мочи по Брикеру));

- 3 задние эвисцерации (1 – по поводу рака шейки матки с прорастанием в прямую кишку (деривация кала – первичный анастомоз, без формирования превентивной колостомы); 2 – по поводу рака прямой кишки с вовлечением матки в опухолевый конгломерат (у одной пациентки деривация кала – первичный анастомоз с превентивной колостомой, у второй – концевая колостома)).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В итоге, в целях деривации мочи у всех девяти пациенток (100%) выполнена операция Bricker; для деривации кала у 5 пациенток (71,4%) была сформирована концевая колостома, у 2 пациенток (28,6%) был сформирован первичный анастомоз циркулярным сшивающим аппаратом, при этом у одной пациентки была сформирована превентивная стома, у второй нет.

Периоперационные результаты эвисцераций органов малого таза у исследуемой группы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Периоперационные результаты эвисцераций органов малого таза

Показатель	Результат
Продолжительность операции, минуты	223,4 [160–420]
Объём интраоперационной кровопотери, мл	280 [100–500]
Послеоперационный койко-день	8 [7–11]

Структура ранних и поздних послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien–Dindo представлена в таблице 2.

Таблица 2

Ранние и поздние послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo

Показатель	n	%
I степень		
Нагноение послеоперационной раны	1	8,3%
Инфекция мочеполовых путей	2	16,8%
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	0	0
II степень		
Интраоперационное кровотечение (>1000 мл)	0	0
IIIa степень		
IIIb степень		
Вентральная грыжа	1	8,3%

IVa степень		
IVb степень		
V степень		
Смерть в течение 30 дней после операции	0	0
Смерть в течение 90 дней после операции	0	0

Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 до 28 месяцев. В послеоперационном периоде в различные сроки все пациенты получали химиотерапию и/или химиолучевую терапию. Двум пациенткам спустя 12 месяцев после операции, при отсутствии рецидива по КТ, была выполнена реконструктивная операция по закрытию колостомы лапароскопическим доступом.

#### ВЫВОДЫ

1. По нашему мнению, эвисцерация малого таза лапароскопическим доступом не уступает доступу посредством лапаротомии, однако мы не можем говорить об онкологической эффективности, поскольку срок наблюдения пациентов и малая выборка не позволяет адекватно оценивать результаты. Для сравнения продолжительности жизни необходимо проведение крупных мультицентровых исследований с определением единых критериев включения и наблюдения пациентов.

2. Сравнивая с результатами других работ по открытой традиционной экзентерации таза [2, 5, 6], мы можем сделать вывод, что при лапароскопическом доступе достоверно меньше кровопотеря, пациенты проводят меньше времени в реанимации, отделении, также меньше частота ранних послеоперационных осложнений. Ранняя активизация пациенток благоприятно сказывается на сроках реабилитации и снижает число послеоперационных осложнений. Реконструктивное вмешательство по закрытию колостомы проще выполнить после малоинвазивной операции.

3. Подобные операции должны выполняться компетентными специалистами и в специализированных центрах, что позволит снизить количество осложнений, рецидивов, а также позволит сформулировать опыт мультиорганных вмешательств для последующего внедрения их в повсеместную практику.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тилляшайхов М.Н., Абдужаппаров С.Б., Юлдашева Н.Ш., Мамарасулова Д.З., Абдурахмонов Д.К. Применение комбинированных и расширенных операций при опухолях органов

малого таза с прорастанием в мочевыводящие пути. Вісник проблем біології і медицини. 2011;4(90):147–149.

2. Латыпов В.Р., Дамбаев Г. Ц., Попов О. С., Вусик А. Н. Результаты тазовой экзентерации у женщин, выполненной по поводу опухолевых поражений и осложнений лучевой терапии. Диагностика и лечения опухолей мочевого пузыря. Онкоурология. 2015;1:55–63. doi: 10.17650/1726-9776-2015-1-55-63.

3. Костюк И.П., Шестаев А.Ю. Эвисцерация малого таза как метод выбора в лечении рецидива рака шейки матки. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012;1(37):280–285.

4. Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П. Показатели онкологической помощи больным колоректальным раком в России. Медицина в Кузбассе. 2015; Спецвыпуск 1:3.

5. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Поздние результаты лечения и качество жизни после экзентерации органов таза у женщин. Онкоурология. 2016;12(1):36–41. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-36-41.

6. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Сафиуллин Р.И., Казихинуров А.А., Кутляров Л.М., Кабиров И.Р., Урманцев М.Ф., Султанов И.М., Абдрахимов Р.В. Тазовая эвисцерация в комплексном лечении местно-распространенных опухолей малого таза. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;10(3):173–176.

7. Dessole M., Petrillo M., Lucidi A., Naldini A., Rossi M., De Iaco P., Marnitz S., Sehoul J., Scambia G., Chiantera V. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a multicentric study. Int. J. Gynecol. Cancer. 2016;Jan. doi: 10.1097/IGC.0000000000000612.

8. Rausa E., Kelly M.E., Bonavina L., O'Connell P.R., Winter D.C. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. Colorectal Dis. 2017;19(5):430–436. doi: 10.1111/codi.13647.

9. Бойко В.В., Криворотько И.В., Чикин А.В. Комбинированные операции при осложненных местнораспространенных опухолях органов малого таза. Міжнародний медичний журнал. 2016;2:18–25.

10. Cibula D., Zikan M., Fischerova D., Kocian R.,

Germanova A., Burgetova A., Dusek L., Fartáková Z., Schneiderová M., Nemejcová K., Slama J. Pelvic floor reconstruction by modified rectus abdominis myoperitoneal (MRAM) flap after pelvic exenterations. *Gynecol. Oncol.* 2017;144(3):558–563. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.014.

11. Аглуллин И.Р., Дидакунан Ф.И., Аглуллин Т.И., Зиганшин М.И., Валиев А.А. Результаты эвисцераций органов малого таза с одномоментной пластикой. *Поволжский онкологический вестник.* 2014;2:42–45.

12. Quyn A.J., Austin K.K., Young J.M., Badgery–Parker T., Masya L.M., Roberts R., Solomon M.J. Outcomes of pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: overall survival and quality of life. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016;42(6):823–828. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.016.

13. Isla–Ortiz D., Montalvo–Esquivel G., Herrera–Goepfert R.E., Herrera–Gómez A., Salcedo–Hernández R.A. Exenteración pélvica anterior laparoscópica en un paciente con melanoma localmente avanzado. *Cirugía y Cirujanos.* 2016. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.012.

14. Aiba T., Uehara K., Tsukushi S., Yoshino Y., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Nagino M. Perineal alveolar soft part sarcoma treated by laparoscopy-assisted total pelvic exenteration combined with pubic resection. *Asian J. Endosc. Surg.* 2016;Nov. doi: 10.1111/ases.12342.

#### REFERENCES

1. Tillyashayhov M.N., Abduzhapparov S.B., Yuldasheva N.Sh., Mamarasulova D.Z., Abdurahmonov D.C. Application of combined and extended operations for cancer of the pelvic organs with invasion in the urinary tract. *Visnik problem biologii i medicini.* 2011;4(90):147–149. (In Russ).

2. Latypov V. R., Dambaev G. Ts., Popov O. S., Vusik A. N. Results of pelvic exenteration in a woman for cancers and radiotherapy complications. *Onkourologija.* 2015;1:55–63. (In Russ). doi: 10.17650/1726-9776-2015-1-55-63.

3. Kostyuk I.P., Shestaev A.Yu. Pelvic evisceration as the method of choice in the treatment of recurrent cervical cancer. *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2012;1(37):280–285. (In Russ).

4. Starinskii V.V., Petrova G.V., Gretsova O.P. Indicators of cancer care for patients with colorectal cancer in Russia. *Medicina v Kuzbasse.* 2015;Specvy-pusk 1:3. (In Russ).

5. Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Late results of treatment and quality of life in women after

pelvic exenteration. *Onkourologija.* 2016;12(1):36–41. (In Russ). doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-36-41.

6. Pavlov V.N., Izmailov A.A., Safiullin R.I., Kazikhinurov A.A., Kutliyarov L.M., Kabirov I.R., Urmantsev M.F., Sultanov I.M., Abdrakhimov R.V. Pelvic exenteration for locally advanced pelvic malignancies treatment. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2015;10(3):173–176. (In Russ).

7. Dessole M., Petrillo M., Lucidi A., Naldini A., Rossi M., De Iaco P., Marnitz S., Sehoul J., Scambia G., Chiantera V. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a multicentric study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016;Jan. doi: 10.1097/IGC.0000000000000612.

8. Rausa E., Kelly M.E., Bonavina L., O’Connell P.R., Winter D.C. A systematic review examining quality of life following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19(5):430–436. doi: 10.1111/codi.13647.

9. Boiko V.V., Kryvorotko I.V., Chykin A.V. Combined operations in complicated and locally advanced pelvic cancer tumors. *Mizhnarodnij medicnij zhurnal.* 2016;2:18–25. (In Russ).

10. Cibula D., Zikan M., Fischerova D., Kocian R., Germanova A., Burgetova A., Dusek L., Fartáková Z., Schneiderová M., Nemejcová K., Slama J. Pelvic floor reconstruction by modified rectus abdominis myoperitoneal (MRAM) flap after pelvic exenterations. *Gynecol. Oncol.* 2017;144(3):558–563. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.014.

11. Agullin I.R., Didacunan F.I., Agullin T.I., Ziganshin M.I., Valiev A.A. The results of eviscerate of the pelvic organs with one-stage grafting. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2014;2:42–45. (In Russ).

12. Quyn A.J., Austin K.K., Young J.M., Badgery–Parker T., Masya L.M., Roberts R., Solomon M.J. Outcomes of pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: overall survival and quality of life. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016;42(6):823–828. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.016.

13. Isla–Ortiz D., Montalvo–Esquivel G., Herrera–Goepfert R.E., Herrera–Gómez A., Salcedo–Hernández R.A. Exenteración pélvica anterior laparoscópica en un paciente con melanoma localmente avanzado. *Cirugía y Cirujanos.* 2016. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.012.

14. Aiba T., Uehara K., Tsukushi S., Yoshino Y., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Nagino M. Perineal alveolar soft part sarcoma treated by laparoscopy-assisted total pelvic exenteration combined with pubic resection. *Asian J. Endosc. Surg.* 2016;Nov. doi: 10.1111/ases.12342.

УДК: 618.3-06+618.05-06+618.06-08

## АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ МАКРОСОМИИ ПЛОДА

**Геворкян Р. С., Рымашевский А. Н., Волков А. Е., Никитина Е. С.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия*

**Для корреспонденции:** Волков Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, E-mail: avolkov@aaanet.ru

**For correspondence:** Andrey E. Volkov, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology № 1, Rostov State Medical University, E-mail: avolkov@aaanet.ru

### Information about authors:

Gevorkyan R. S., <http://orcid.org/0000-0003-3181-3306>

Rymashevsky A. N., <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Volkov A. E., <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Nikitina E. S., <http://orcid.org/0000-0003-2234-5889>

### РЕЗЮМЕ

Макросомия плода (МП) – одно из приоритетных направлений современного акушерства, сопровождающееся большим процентом осложнений, как для матери, так и для плода.

В работе представлены данные об акушерских и перинатальных исходах у 144 женщин. 86 пациенток, родивших детей с массой 4000 г и более составили основную группу (1 группа). В группу сравнения вошли 58 пациенток с доношенной беременностью, родивших в срок ребенка с нормальной массой тела (2 группа). Критериями исключения пациенток из исследования были: сахарный диабет любого типа; наличие любой соматической патологии в стадии декомпенсации; отказ женщины от участия в исследовании. Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере типа IBM PC/AT с использованием прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel 2014 года.

Выявлено, что при МП второй период родов достоверно более длительный, чем при обычной массе плода. При МП значимо чаще регистрировались вторичная слабость родовой деятельности, количество перинеотомий, экстренных кесаревых сечений вследствие тазово-головной диспропорции плодового генеза. Объем кровопотери в родах был значимо большим при МП. Частота родовых травм новорожденных (кефалогематом) и субинволюции матки в послеродовом периоде была большей при МП.

Полученные результаты свидетельствуют о: негативном влиянии МП на исход родов; значимом влиянии массы тела плода на выбор активной акушерской тактики; достоверном повышении частоты оперативного родоразрешения.

**Ключевые слова:** макросомия плода, роды, осложнения.

### OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN FETAL MACROSOMIA

**Gevorkyan R. S., Rymashevsky A. N., Volkov A. E., Nikitina E. S.**

*Department of obstetrics and gynecology № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

### SUMMARY

Fetal macrosomia (FM) – one of the priorities of modern obstetrics, accompanied by a large percentage of complications for both mother and fetus.

The paper presents data on obstetric and perinatal outcomes in 144 women. 86 patients who have given birth, children with a weight of 4000 g and a main group (group 1). The comparison group consisted of 58 patients with term pregnancy, gave birth to the term child with a normal body weight (group 2). Exclusion criteria included patients from the study were: diabetes of any type; the presence of any somatic pathology in the stage of decompensation; the refusal of women to participate in the study. Statistical data processing was carried out on the computer type IBM PC/AT using Statistica 8.0 applications and the Microsoft Corporation Excel 2014.

It was found that the FM of the second stage of labor was significantly longer than in normal weight fetus. When the FM was significantly more frequently detected secondary uterine inertia, the number perineotomy, emergency cesarean section due to pelvic disproportion fetus-head genesis. The volume of blood loss during labor was significantly greater with the MP. Rate generic neonatal injury (cephalhaematoma) and subinvolution the uterus in the postpartum period was greater when the FM.

The results show a negative effect of FM on birth outcomes; a significant influence of the fetal body weight range of the active obstetric tactics to significantly increase the frequency of operative delivery

**Key words:** fetal macrosomia, birth, complications.

Актуальность макросомии плода (МП) определена высокой частотой натальных осложнений. Неблагополучные исходы родов при МП встречаются в 3,6 раза чаще, уровень перинатальных потерь – в 3 раза выше, чем при родах со средней массой плода [1, 2]. Слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод диагностируются у каждой четвертой роженицы; материнский травматизм – у каждой пятой, субинволюция матки – в 2 раза чаще, чем в популяции [3]. В потужном периоде тазово-головная диспропорция плодового генеза встречается в 5 раз чаще, чем при нормальных размерах плода, частота дистонии плечиков возрастает с увеличением массы плода и составляет 5–6% при массе 4000–4500 г, 12–19% – при массе более 4500 г [4]. При МП значительно возрастает риск синдрома аспирации околоплодных вод, родовой травмы у матери и ребенка, регистрируется более высокая частота асфиксии при рождении [5]. В последовом и раннем послеродовом периодах ввиду перерастяжения матки из-за крупного плода чаще возникают гипотонические кровотечения [6]. Однако существуют и диаметрально противоположные, альтернативные мнения специалистов о влиянии крупного веса плода на исход родов, предполагающие, что роды при крупном плоде чаще протекают нормально и заканчиваются самопроизвольно в 65–70% случаев [7]. Аналогичной точки зрения придерживаются и зарубежные коллеги [8–10].

Неоднозначность мнений специалистов о влиянии массы тела плода на акушерские и перинатальные исходы определило цель данного исследования – изучение особенностей течения родов, послеродового периода и состояния новорожденных с разной массой тела при рождении.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 144 женщины. Первую группу составили 58 женщин с доношенной беременностью, родившие в срок ребенка с нормальной массой тела (от 2800 до 3999 г), и их новорожденные. В зависимости от способа родоразрешения пациентки разделены на подгруппы: 35 женщин (60,3%), родоразрешенные через естественные родовые пути, составили 1А подгруппу; 23 женщины (39,7%), родоразрешенные путём операции кесарева сечения (КС), составили 1Б подгруппу. Вторую группу составили 86 пациенток, родившие детей массой 4000 г и более, и их новорожденные. В зависимости от способа родоразрешения – разделены на подгруппы: 23 женщины (26,7%), родоразрешенные через естественные родовые пути,

составили 2А подгруппу; 63 женщины (73,3%), родоразрешенные путём КС, составили 2Б подгруппу. Роды в обеих клинических группах происходили в 38–41 неделю.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере типа IBM PC/AT с использованием прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel 2014 года. На первом этапе проверялось соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп также проверялось равенство дисперсий согласно критерию Левена. В случае положительного решения этих задач для определения значимости статистических различий показателей в группах применялся t-критерий Стьюдента, отрицательном – использовались непараметрические методы – критерий Манна–Уитни. Для сравнения бинарных данных использовался метод  $\chi^2$  с применением двустороннего точного критерия Фишера, при сравнении долей – Z-критерий. Использовались общепринятые уровни статистической достоверности:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

Корреляционный анализ выполняли методами Спирмена и Пирсона в зависимости от типа распределения переменных. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции ( $r$ ):  $r \leq 0,25$  – слабая сила корреляции;  $r \geq 0,3–0,6$  – умеренная;  $r \geq 0,7$  – высокая сила коррелятивной связи. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Межгрупповой анализ продолжительности периодов родов показал, что средняя продолжительность первого периода родов в подгруппе 1А у первородящих составила  $11,3 \pm 1,9$  часов, у повторнородящих –  $7,4 \pm 0,9$  часов, во 2 группе –  $12,1 \pm 1,7$  и  $8,3 \pm 1,1$  часов соответственно.

Потужной период в среднем в подгруппе 1А у первородящих длился  $38,4 \pm 2,5$  минут, у повторнородящих –  $19,3 \pm 2,4$  минут; во 2А подгруппе –  $57,3 \pm 0,5$  и  $44,5 \pm 1,9$  минут соответственно.

Средняя продолжительность третьего периода в сравниваемых подгруппах значимо не отличалась друг от друга:  $12,7 \pm 2,8$  минут у первородящих пациенток,  $13,2 \pm 1,7$  минут у повторнородящих 1А подгруппы;  $13,1 \pm 1,8$  минут у первородящих и  $12,6 \pm 0,7$  минут у повторнородящих 2А группы соответственно.

Одним из осложнений родов у исследуемых пациенток явилось развитие аномалий родовой деятельности, частота возникновения которых отображена в таблице 1.

Таблица 1

## Частота встречаемости аномалий родовой деятельности в группах

	Популяционная частота встречаемости, %	Подгруппа 1А, % (n=35)	Подгруппа 2А, % (n=23)	Статистическая значимость, р*
Первичная слабость родовой деятельности	8–10	9,2	10,5	р>0,05
Вторичная слабость родовой деятельности	2,5	2,1	3,8	р>0,05
Стремительные роды	около 1%	–	–	–
Дискоординация родовой деятельности	1–4	0,7	2,9	р>0,05

При родоразрешении через естественные родовые пути отмечена достоверно ( $p<0,05$ ) более высокая частота выполнения перинеотомии во 2А подгруппе 86,6% ( $n=20$ ) по сравнению с 1А подгруппой – 28,6% ( $n=10$ ) ( $p<0,05$ ). Ведущим показанием для данной манипуляции в обеих группах была клиника угрожающего разрыва промежности. Однако в 1-й группе она регистрировалась в 50% ( $n=29$ ), тогда как во 2-й группе – в 79,1% ( $n=68$ ), то есть почти в 2 раза чаще ( $p<0,05$ ).

Подавляющее число оперативных абдоми-

нальных родов, проведенных путём КС, в обеих клинических группах было выполнено в плановом порядке. Структура показаний к плановому оперативному родоразрешению в анализируемых группах была практически сопоставима (табл. 2). Основное отличие в этой структуре показаний объясняется исходной спецификой пациенток 2-й группы – наличием у них плодов с макросомией. Факт МП в структуре показаний к оперативному родоразрешению во 2-й группе регистрировался в 44,4% случаев.

Таблица 2

## Структура показаний к плановому оперативному родоразрешению

Показания	Подгруппа 1Б n=23		Подгруппа 2Б n=63		Статистическая значимость (критерий Z), р
	абс.	%	абс.	%	
Анатомически узкий таз 3 степени	5	21,7	15	23,8	Z=0,361 р>0,05
Периферические витреохориоретинальные дистрофии сетчатки, миопия	8	34,8	11	17,5	Z=0,566 р>0,05
«Незрелость» родовых путей	5	21,7	9	14,3	Z=0,322 р>0,05
Предлежание плаценты	5	21,7	–	–	Z=2,482 р>0,05
Крупный плод	–	–	28	44,4	Z=1,406 р>0,05

Экстренным КС роды завершились для достоверно большей доли рожениц 2Б подгруппы. Лидирующие позиции в структуре причин, определивших активную хирургическую тактику ведения родов, занимала клиника тазово-головной диспропорции плодового генеза (68,3%). Острый дистресс плода был показанием для экстренного КС в 20,6%; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 11,1%. У женщин 1Б

подгруппы острый дистресс плода, клинически узкий таз, выпадение петель пуповины определяли пересмотр акушерской тактики достоверно реже – в 33,3% случаев.

Объём кровопотери в родах у пациенток 1А подгруппы варьировал в пределах от 250 мл до 350 мл ( $312,57 \pm 59,64$  мл в среднем), что составило 0,43% массы тела. У пациенток 1Б подгруппы минимальный объём кровопотери был 700 мл, мак-

симальный – 900 мл ( $672,32 \pm 127,63$  мл в среднем), то есть 0,93% массы тела женщины.

При вагинальном родоразрешении при МП (2А подгруппа) объём кровопотери варьировал от 300 мл до 400 мл, в среднем составил  $356,27 \pm 58,16$  мл (0,40% массы тела). При абдоминальном родоразрешении пациенток 2Б подгруппы объём кровопотери был от 900 до 1500 мл, в среднем –  $986,65 \pm 135,43$  мл, то есть 1,09% массы тела женщины.

Были изучены перинатальные исходы в группах клинических наблюдений. Следует отметить, что перинатальных потерь (интранатальной и ранней неонатальной смертности детей), врожденных пороков развития не было. Клинических проявлений родовых травм центральной нервной системы новорожденных (разрывов внутримозговых тканей и кровоизлияний вследствие родовой травмы, повреждений позвоночника и спинного мозга, родовой травмы скелета, родовой травмы периферической нервной системы, других видов родовой травмы) в анализируемых группах не было.

В ряде случаев в обеих группах отмечалась родовая травма волосистой части головы младенца: кефалогематома теменно-затылочной области. В 1-й группе она была выявлена в 3,5% ( $n=2$ ), во 2-й – в 9,3% ( $n=8$ ), то есть достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). Таким образом, частота формирования кефалогематом у новорожденных с массой более 4000 г в 3,5 раза превысила максимальную популяционную частоту этой родовой травмы.

Для оценки состояния новорожденных использовали данные шкалы Апгар. Суммарный балл по шкале Апгар на 1-й минуте в 1-й группе составил  $8,03 \pm 1,37$ ; во 2-й –  $7,94 \pm 0,55$  соответственно. Средний балл на 5-й минуте в 1-й группе составил  $8,85 \pm 1,30$ , во 2-й –  $8,44 \pm 0,58$ . Достоверных различий в группах по изучаемому показателю не было ( $p > 0,05$ ).

Характер течения послеродового периода имел особенности во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Несмотря на то, что инволюция матки в обеих группах имела сходную, однонаправленную динамику, в абсолютных числах высота стояния дна матки имела более высокие значения (у большинства в пределах физиологической нормы) во 2-й группе.

По данным ультразвукового исследования на 5-е сутки послеродового периода абсолютные значения размеров матки соответствовали физиологической норме в 1-й группе в 91,4% ( $n=53$ ), во 2-й – в 86,0% ( $n=74$ ). При сравнительном анализе средних значений статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) были выявлены при сопоставлении длины тела матки ( $111,4 \pm 0,9$  мм 1-й в группе и  $119,3 \pm 0,5$  мм – во 2-й). Средние значения переднезаднего и поперечного размеров несколько больше

были во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $73,8 \pm 0,3$  мм и  $51,4 \pm 0,3$  мм и  $85,4 \pm 1,3$  мм и  $81,3 \pm 0,9$  мм соответственно).

Субинволюция матки у пациенток 1-й группы была диагностирована в 6,9% ( $n=4$ ), во 2-й – в 15,1% ( $n=13$ ) при  $p < 0,05$ . Гематометра, явившаяся показанием для оперативного лечения (инструментальной эвакуации содержимого полости матки), в 1-й группе диагностирована не была. Во 2-й группе в 10,5% ( $n=9$ ) было проведено инструментальное опорожнение полости матки. Послеродового эндометрита в обеих группах не было.

Средние сроки пребывания в физиологическом акушерском отделении в послеродовом периоде составили в 1-й группе  $5,01 \pm 1,97$  койко-дня, во 2-й –  $6,89 \pm 1,73$  койко-дня соответственно.

Все новорожденные находились на грудном вскармливании. Лактация наступала в большинстве случаев к третьим суткам после родов. Средние сроки первого прикладывания новорожденных к груди не отличались в клинических группах. На естественном вскармливании находилось 39 детей (67,2%) из 1-й клинической группы и 63 ребенка (73,3%) – из 2-й; на смешанном – 15 новорожденных 1-й группы (25,9%) и 19 младенцев (22,1%) 2-й. Получали только адаптированную молочную смесь 2 ребенка (3,5%) из 1-й клинической группы и 3 (3,5%) – из 2-й. Достоверных отличий в характере вскармливания новорожденных клинических групп не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении полученных данных установлено, что во 2А подгруппе второй период родов был более длительным ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий продолжительности первого и третьего периодов родов выявлено не было.

Сравнительный анализ клинического течения родов в анализируемых группах выявил, что аномалии сократительной деятельности матки регистрировались примерно с одинаковой частотой, при некотором преобладании вторичной слабости родовой деятельности во 2-й группе (табл. 1).

При МП течение родов осложнялось клиникой тазово-головной диспропорции в 2,3 раза чаще по сравнению с родами плодом с нормосомией.

Анализ частоты оперативных абдоминальных родов в группах свидетельствует о том, что МП значительно повышает вероятность КС: частота КС в группе с МП почти в 2 раза превысила частоту КС в 1-й группе (73,3% против 39,7%,  $p < 0,05$ ).

Объём кровопотери достоверно больше был отмечен у пациенток 2-ой группы по сравнению с 1-ой ( $p < 0,05$ ), как при вагинальном, так и при абдоминальном родоразрешении.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязей веса новорожденного и объёма

кровопотери выявлена их положительная коррелятивная зависимость как при родах через естественные родовые пути, так и при оперативном абдоминальном родоразрешении ( $r \geq 0,7$  – сильная связь). Чем больше вес новорожденного, тем больше был объём кровопотери. Продолжительность операции у пациенток 1Б подгруппы колебалась от 40 до 65 минут, в среднем длилась  $53,57 \pm 15,33$  минут. У пациенток 2Б подгруппы операция продолжалась от 55 до 90 минут, в среднем –  $73,31 \pm 23,43$  минут. Таким образом, объём кровопотери и длительность операции у пациенток 1Б и 2Б подгрупп достоверно отличались между собой ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить достоверной разницей массы новорожденных и, как следствие, разными размерами матки, значимо большими при крупных размерах плода.

Во 2-й группе (при избыточной массе плода) адекватная оценка интранатальных факторов риска перинатальных осложнений определила своевременный пересмотр тактики родоразрешения, объясняющая удовлетворительное состояние крупных детей при рождении, сопоставимое с таковым у новорожденных нормального веса.

Субинволюция матки у родильниц с МП осложняет течение послеродового периода в 2 раза чаще, по сравнению с женщинами, родивших нормосомных детей.

Несколько большая продолжительность пребывания в стационаре пациенток 2-й группы объясняется тем, что большинство из них, в отличие от женщин 1-й группы, было родоразрешено путем операции КС.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подтверждена взаимосвязь веса новорожденного и объёма кровопотери как при родах через естественные родовые пути, так и при оперативном абдоминальном родоразрешении – объём кровопотери превалировал у женщин с большим весом новорожденного. После рождения крупного плода нарушение нормальной инволюции матки отмечается в 2 раза чаще, чем после рождения нормовесного ребенка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян Р.С., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Маркина В.В. Макросомия плода: современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*, 2016;6. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25705>. Ссылка активна на 23.01.2017.

2. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Медицинское информационное агентство; 1997.

3. Чернуха Е.А. Родовой блок. М: Триада-Х; 2005.

4. Brimacombe M., Iffy L., Apuzzio J.J., Varadi V., Nagy B., Raju V., Portuondo N. Shoulder dystocia related fetal neurological injuries: the predisposing roles of forceps and ventouse extractions. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;277(5):415–422. doi: 0.1007/s00404-007-0465-7.

5. Баева И.Ю., Константинова О.Д. Перинатальные исходы при крупном плоде у женщин без сахарного диабета. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(5):64–68.

6. Гульченко О.В., Стась Л.И. Особенности течения родов и послеродового периода у беременных с крупным плодом. *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*; Октябрь 2–5, 2007; Москва. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/md07\\_part1.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md07_part1.pdf). Ссылка активна на 02.02.2017.

7. Бодяжина В.И., Жмакин К.Н. Акушерство. М.: Медицина; 1995.

8. Navti O.B., Ndumbe F.M., Konje J.C. The peripartum management of pregnancies with macrosomic babies weighing  $\geq 4,500$  g at a tertiary University Hospital. *J. Obstet. Gynaecol.* 2007;27(30):267–270. doi: 10.1080/01443610701195074.

9. Lim J.H., Tan B.C., Jammal A.E., Symonds E.M. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases. *J. Obstet. Gynecol.* 2002;22(4):370–374. doi: 10.1080/01443610220141281.

10. Choukem S.P., Njim T., Atashili J., Hamilton-Shield J.P., Mbu R. High birth weight in a suburban hospital in Cameroon: an analysis of the clinical cut-off, prevalence, predictors and adverse outcomes. *BMJ Open.* 2016;6(6):e011517. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011517.

#### REFERENCES

1. Gevorkyan R.S., Rymashevskiy A.N., Volkov A.E., Markina V.V. Macrosomia of the fetus: current status problems. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2016;6. Dostupno po: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25705>. Ssylka aktivna na 23.01.2017. (In Russ).

2. Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. *Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu*. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 1997. (In Russ).

3. Chernuha E.A. *Rodovoj blok*. M: Triada-H; 2005. (In Russ).

4. Brimacombe M., Iffy L., Apuzzio J.J., Varadi V., Nagy B., Raju V., Portuondo N. Shoulder dystocia related fetal neurological injuries: the predisposing roles of forceps and ventouse extractions. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;277(5):415–422. doi: 0.1007/s00404-007-0465-7.

5. Baeva I.Yu., Konstantinova O.D. Perinatal outcomes in a large fetus born to nondiabetic patients. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(5):64–68. (In Russ).
6. Gul'chenko O.V., Stas' L.I. Osobennosti techenija rodov i poslerodovogo perioda u beremennyh s krupnym plodom. *Materialy IX Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»*; Oktjabr' 2–5, 2007; Moskva. Dostupno po: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/md07\\_part1.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md07_part1.pdf). Ssylka aktivna na 02.02.2017. (In Russ).
7. Bodjzhina V.I., Zhmakin K.N. *Akusherstvo*. M.: Medicina; 1995. (In Russ).
8. Navti O.B., Ndumbe F.M., Konje J.C. The peripartum management of pregnancies with macrosomic babies weighing > or = 4,500 g at a tertiary University Hospital. *J. Obstet. Gynaecol.* 2007;27(30):267–270. doi: 10.1080/01443610701195074.
9. Lim J.H., Tan B.C., Jammal A.E., Symonds E.M. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases. *J. Obstet. Gynecol.* 2002;22(4):370–374. doi: 10.1080/01443610220141281.
10. Choukem S.P., Njim T., Atashili J., Hamilton–Shield J.P., Mbu R. High birth weight in a suburban hospital in Cameroon: an analysis of the clinical cut-off, prevalence, predictors and adverse outcomes. *BMJ Open.* 2016;6(6):e011517. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011517.

УДК: 618.14-007.44:616-071.1

## КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ

**Зиганшин А. М., Кулавский В. А.***Кафедра акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия***Для корреспонденции:** Зиганшин Айдар Миндиярович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, E-mail: Zigaidar@yandex.ru**For correspondence:** Aidar M. Ziganshin, Phd, assistant of the department of obstetrics and gynecology, Institute of additional professional education, Bashkir State Medical University, E-mail: Zigaidar@yandex.ru**Information about author:**Ziganshin A. M., <http://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

## РЕЗЮМЕ

Диагностика и лечение пролапса гениталий нередко откладывается на неопределенное время ввиду многообразия клинических форм и жалоб, не позволяющих своевременно диагностировать заболевание. Целью исследования явилось проведение анализа клинико-anamnestических данных 176 женщин с пролапсом гениталий, поступивших на оперативное лечение. На основании разработанной анкеты проведен анализ анамнеза и жалоб, разделенных на 2 группы: общие – характерные для различных заболеваний и расстройств функции тазовых органов. Оценка клинико-anamnestических данных выявила, что факторами риска для оперативного лечения являются: возраст (старше 50 лет), расстройство функции мочевого пузыря (84%), прямой кишки (77%), избыточная масса тела и ожирение (80%), разрывы промежности при родах через естественные родовые пути (68%) и наследственность (30%) при наличии у матери опущения и выпадения половых органов. Оценка клинико-anamnestических данных у женщин с пролапсом гениталий может позволить формировать группы для дальнейшей диагностики расстройств функции тазовых органов.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, опущение и выпадение половых органов, оперативное лечение, анамнез.

### CLINICAL ANAMNESTIC DATA OF FEMALE WITH PROLAPSE OF GENITALIA

**Ziganshin A. M., Kulavsky V. A.***Department of obstetrics and gynecology, Institute of additional professional education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

## SUMMARY

The delay in diagnosis and treatment of prolapse of the genitalia for unknown period depends on variety of clinical forms and diversity of complaints. Our objective was clinical and anamnesic investigation of 176 women with prolapse of genital organs who were admitted for surgical treatment. We developed questionnaire for anamnesic complaints who were divided for 2 groups-general and specific results: risk factors for genital prolapse requiring surgical care are: age above 50 y, bladder dysfunction (84%), anal disorders (77%), morbid obesity (80%), perineal tears during delivery (68%) and inheritance (30%). Evaluation of clinical and anamnesic data of females suffering from genital prolapse may help in future diagnosis of pelvic dysfunction.

**Key words:** genital prolapse, pelvic organ prolapse, operative treatment, anamnesis.

Пролапс тазовых органов представляет собой широко распространенное урогинекологическое заболевание, которое характеризуется опущением и выпадением половых органов, в результате ослабления и повреждения связочно-мышечного аппарата [1–3]. Пролапс гениталий (ПГ) на начальных этапах развития имеет разнообразные симптомы, под маской которых скрываются различные заболевания, ранняя диагностика которых позволит устранить неблагоприятное воздействие факторов риска и снизить вероятность развития и прогрессирования ПГ [4, 5]. Ряд исследователей полагают, что развитие ПГ связано с перенесенными родами через естественные ро-

довые пути, другие, вне зависимости от вагинальных родов и старения, указывают основной причиной наследственность [6–8]. При этом, именно в свете семейной предрасположенности, рассматривается передача дефектного гена синтеза вещества соединительной ткани, подвешивающего и фиксирующего аппарата тазовых органов, что легло в основу учения о дисплазии соединительной ткани как об основной причине несостоятельности мышц тазового дна [7, 8]. Однако какие бы не были причины опущения и выпадения половых органов – ПГ представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую и психологическую проблему, суще-

ственно влияющую на качество жизни [1–4]. Сопровождаясь нарушениями положения половых органов матки и/или стенок влагалища и проявляясь смещением половых органов до влагалищного входа или выпадением за его пределы, пролапс на начальных стадиях развития имеет самую различную симптоматику [4, 5]. Множественная симптоматика служит фактором, затрудняющим раннюю диагностику, откладываяющим своевременное начало терапии начальных стадий заболевания, являясь основанием для многочисленных малоэффективных обращений к специалистам [8]. Акушеры-гинекологи, имеющие право назначать менопаузальную гормонотерапию для профилактики и лечения менопаузальных симптомов, при генитоуринарном менопаузальном синдроме и постменопаузальном остеопорозе, также не в полном объеме используют методы и возможности терапии расстройств функции тазовых половых органов [9, 10].

Целью данного исследования явилось изучение клинико-anamnestических данных у пациенток, поступивших на оперативное лечение с пролапсом гениталий.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 176 женщин, поступивших на оперативное лечение по поводу пролапса гениталий. Обследование проводилось согласно составленной анкете, где оценивались данные анамнеза, жалобы, общий и гинекологический осмотры, определение индекса массы тела (ИМТ). Стадии пролапса гениталий оценивали по МКБ–10 [3]: уретроцеле; цистоцеле; полное и неполное выпадение матки и влагалища; выпадение матки и влагалища неуточненное; ректоцеле; выпадение женских половых органов неуточненное.

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows, v 7,0; Excell 2003) методами описательной статистики и сравнения выборок. Уровень статистической значимости ( $p$ ) равен  $\leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин колебался от 36 до 78 лет, составив в среднем  $59 \pm 2,88$  лет: в возрасте до 50 лет поступило 26 (14,7%), 51–55 – 32 (18,1%), 56–60 лет – 35 (19,8%), 61–65 – 33 (18,7%), 66–70 – 32 (18,1%) и более 71 – 18 (10,2%). Значительная часть женщин (более 85%) были старше 50 лет, что свидетельствует о наличии ПГ у женщин старшей возрастной группы.

Большинство наблюдаемых женщин проживали в сельской местности – 131 (74,5%), в городе – 45 (25,5%). При выяснении профессиональной при-

надлежности женщины распределились следующим образом: 92 (33%) – пенсионеры, 47 (26,7%) – рабочие, 26 (14,7%) – служащие, 11 (6,25%) – домохозяйки. Уровень образования: средне-специальное – у 101 (57,6%), высшее – у 54 (30,6%), среднее – у 21 (12%) женщин. В официальном браке состояли 67 (78%), в гражданском – 58 (32,9%), одинокие – 51 (28,9%) женщин.

По результатам исследования наибольшее количество женщин поступило с неполным выпадением матки – 114 (64,2%), цистоцеле – 93 (52,8%), ректоцеле – 91 (51,7%), неполным выпадением матки и влагалища – 44 (25%), полным выпадением матки и влагалища – 33 (18,7%), у большинства женщин отмечались сочетания пролапса, составившие по 1,83 случая на 1 женщину. У женщин наблюдались общие жалобы, характерные для заболеваний различных органов, которые заключались в дискомфорте в области половых органов – 86 (48,8%), тянущих болях в нижних отделах живота и поясничной области – 68 (38,6%), чувстве инородного тела во влагалище – 51 (28,9%), ощущении тяжести внизу живота – 45 (25,5%). Количество сочетаний общих жалоб составило по 1,42 случая на одну женщину, треть из них связывала наличие данных жалоб, не относящихся с ПГ.

Расстройства функции тазовых органов наблюдались у всех обследуемых, среди которых жалобы на расстройства функции мочевого пузыря предъявляли 148 (84%), прямой кишки – 136 (77,2%), сексуальной функции – 128 (72,7%) женщин. Больных с расстройствами функции мочевого пузыря беспокоило учащенное мочеиспускание – 84 (47,7%), недержание и неудержание мочи – 58 (32,9%), ощущение остаточной мочи после мочеиспускания – 44 (25%). У большинства женщин отмечались сочетания, составившие по 1,06 случая на 1 женщину. Более половины женщин отметили в анамнезе перенесенные хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, неоднократные эпизоды рецидивирующего цистита, но основной причиной была неспособность удержания мочи.

Среди жалоб на расстройства функции прямой кишки женщины отметили: хронические запоры – 66 (37,5%), недержание газов – 56 (31,8%), наличие анальной трещины – 34 (19,3%), геморрой – 28 (15,9%), количество сочетаний дисфункций прямой кишки составило по 1,03 случая на одну женщину. Около четверти женщин отметили продолжительную и затрудненную дефекацию, что требовало применения слабительных препаратов.

На вопрос удовлетворенности половой жизнью отрицательно ответили – 108 (61,3%), удовлетворены – 48 (27,2%), отказались от ответа – 22 (12,5%) женщины. Около  $\frac{2}{3}$  женщин связывали неудовлетворенность половой жиз-

нию с отсутствием регулярной половой жизни, треть – с наличием заболеваний, затрудняющих регулярную половую жизнь. Среди сохранивших и удовлетворенных половой жизнью пациенток снижение сексуального влечения отметили 28 (15,9%), снижение увлажнения в процессе полового акта – 24 (13,6%), дискомфорт и боли при половой близости – 21 (11,9%) женщин. Особен-

ностью явилось то обстоятельство, что ни одна из обследуемых женщин не обращалась с данной проблемой к специалистам, считая тему закрытой для обсуждения, если бы не предстоящее оперативное лечение.

Изучение анамнеза о перенесенных соматических заболеваниях выявило, характерные для пролапса гениталий сведения (табл. 1).

Таблица 1

## Соматические заболевания у женщин при поступлении на лечение

Нозология	При поступлении на операцию (n=176)	
	Абс.	%
Практически здоровы	99	56,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта	90	51,1
Ожирение	58	33,2
Гипертоническая болезнь	51	28,9
Поясничный остеохондроз	44	25
Хроническая венозная недостаточность	26	14,7
Частота сочетаний 1,53 случая на 1 больную		

Изучение особенностей питания выявило женщин с расстройствами: нормальную массу тела имели 37 (21%), избыточную – 80 (45,5%), ожирение I-й степени – 48 (27,5%), II-й степени – 9 (5%), III-й степени – 1 (0,5%), дефицит массы – 1 (0,5%) женщин. Среднее значение показателя ИМТ составило  $27,8 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>, что соответствовало избыточной массе тела у 80% женщин данной группы. Все это свидетельствует о высокой степени влияния ожирения в повы-

шении внутрибрюшного давления как фактора, способствующего развитию ПГ.

Изучение влияния факторов наследования выявило, что у женщин, чьи матери страдали опущением и выпадением половых органов, ПГ наблюдался в 52 (30%), а у родных сестер – в 31 (17,1%) случаях.

Оценка акушерских факторов риска выявила, что разрывы промежности являются ведущим фактором риска, определяющим развитие ПГ (табл. 2).

Таблица 2

## Акушерские факторы риска у женщин с пролапсом гениталий

Нозология	Всего обследованных женщин (n=176)	
	Абс.	%
Разрыв промежности	121	68,7
Крупный плод	29	16,4
Отсутствие травм	26	14,7

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволяет судить о разнообразии клинической симптоматики пролапса гениталий. Оценка клинико-анамнестических данных выявила, что факторами риска для оперативного лечения являются: возраст (старше

50 лет), расстройства функции мочевого пузыря (84%), прямой кишки (77%), избыточная масса тела и ожирение (80%), разрывы промежности при родах через естественные родовые пути (68%) и наследственность (30%) при наличии у матери опущения и выпадения половых органов.

## ВЫВОДЫ

1. Таким образом, оценка клинико-анамнестических данных у женщин с пролапсом гениталий может позволить формировать группы для дальнейшей диагностики расстройств функции тазовых органов.

2. Установление диагноза возможно проведением комплексной диагностики расстройств функции тазовых органов, включающей функциональные пробы и инструментальные методы исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Журавлева А.С. Эффективность использования сетчатых протезов при осложненных формах пролапса гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;9(1):76–81.

2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

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

4. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Тарасенко Ю.Н., Худoley Е.П., Сулина Я.Ю., Гаврилова Т.В. К вопросу о патогенезе тазовой дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(5):53–58. doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58.

5. Зиганшин А.М., Кулавский В.А. Метод прогнозирования факторов риска развития пролапса тазовых органов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):65–68.

6. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(2):47–50.

7. Нафтудович Р.А., Ящук А.Г., Масленников А.В., Алакаева Д.Р. Особенности семейного анамнеза у пациенток с опущением и выпадением органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(1):30–36.

8. Радзинский В.Е. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.

9. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин

репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(4):105–113. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.105-113.

10. Зиганшин А.М., Фаткуллина И.Б. Эффективность вибромагнитного воздействия в лечении ран промежности у женщин, перенесших роды через естественные родовые пути. *Лечение и профилактика*. 2016;2(18):5–9.

## REFERENCES

1. Buianova S.N., Shchukina N.A., Zhuravleva A.S. Efficiency of using mesh prostheses in complicated forms of genital prolapse. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2009;9(1):76–81. (In Russ).

2. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi v akusherstve i ginekologii*. Pod red. Radzinskogo V.E. M.: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ).

3. *Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. Kulakova V.I., Savel'eva G.M., Manuhina I.B. M.: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).

4. Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Ishchenko A.A., Gorbenko O.Yu., Tarasenko Yu.N., Khudoley E.P., Sulina Ya.Yu., GavriloVA T.V. On the problem of the pathogenesis of pelvic dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016;15(5):53–58. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2016-5-53-58.

5. Ziganshin A.M., Kulavsky V.A. Method predicting risk of pelvic organ prolapse. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2016;19(2):65–68. (In Russ).

6. Sukhikh G.T., Danilov A.Yu., BotasheVA D.A. Role of immunohistochemical and genetic factors in specifying the etiology and pathogenesis of genital prolapse in women. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(2):47–50. (In Russ).

7. Naftulovich R.A., Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Alakaeva D.R. The specific features of family history in patients with small pelvic organ descent and prolapse. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(1):30–36. (In Russ).

8. Radzinskij V.E. *Perineologija: bolezni zhenskoj promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektah*. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011. (In Russ).

9. Kulavskii V.A., Kulavskii E.V., Ziganshin A.M. Surgical menopause in women of reproductive age. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2016;10(4):105–113. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.105-113.

10. Ziganshin A.M., Fatkulлина I.B. The effectiveness of physiotherapy in treatment of wounds of perineum in women during postnatal period. *Lechenie i profilaktika*. 2016;2(18):5–9. (In Russ).

УДК: 618.2-055.25-053+618.4/7-091

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖЕНЩИН

Иванов И. И.<sup>1</sup>, Ляшенко Е. Н.<sup>1</sup>, Румянцева З. С.<sup>2</sup>, Асанова Л. Д.<sup>1</sup>, Кумельский Е. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 2, <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия

**Для корреспонденции:** Ляшенко Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: helen.lyashen@mail.ru

**For correspondence:** Elena N. Lyashenko, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: helen.lyashen@mail.ru

### Information about authors:

Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>Lyashenko E. N., <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>Rumyantceva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>Asanova L. D., <http://orcid.org/0000-0002-4597-4453>Kumelskiy E. D., <http://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

### РЕЗЮМЕ

Репродуктивная функция женщины – один из самых важных вопросов современного общества, так как именно способность женщины к вынашиванию, рождению и воспитанию здорового потомства определяет демографическую ситуацию любой страны на карте мира.

Но вопросом «в каком возрасте впервые рожать?» задается каждая женщина, ведь с возрастом связано множество опасений, как самих женщин, так и врачей. В качестве фактора риска высокой частоты осложнений для матери и ребенка исследователями рассматриваются различные возрастные градации – возраст роженицы до 18, старше 30, старше 35, старше 40 лет [1–3]. По данным литературы для пациенток различных возрастных групп характерны существенные отличия в течении беременности, родов и перинатальных исходах [4]. Однако некоторые ученые не находят существенной разницы в частоте осложнений беременности, родов и перинатальных исходах у женщин различных возрастных групп [5].

В работе представлены данные об акушерских и перинатальных исходах у 200 первородящих женщин. 100 женщин в возрасте старше 30 лет составили I группу исследования, а во II группу вошло 100 девушек моложе 18 лет. Критерий исключения женщин из исследования – возраст 19–29 лет. Был проведен статистический анализ отобранных данных при помощи стандартных программ Microsoft office Excel 2014, Statistica 8.0.

Выявлено, что в I группе женщин чаще встречается в анамнезе экстрагенитальная патология (60%), а во II группе – генитальная патология (64%). В I группе более высокий процент родоразрешения путем кесарева сечения (20%), чем во II – 3%. Более высокий процент осложнений в родах через естественные родовые пути (83%) также характерен для женщин I группы.

Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии возраста женщины на течение беременности, родов и послеродового периода.

**Ключевые слова:** течение беременности, первые роды, возраст, особенности.

## CLINICAL FEATURES OF PREGNANCY, THE CHILDBIRTH, THE POST-NATAL PERIOD AND THE STATE OF NEWBORN IN DIFFERENT AGE GROUPS OF WOMEN

Ivanov I. I.<sup>1</sup>, Lyashenko E. N.<sup>1</sup>, Rumyantceva Z. S.<sup>2</sup>, Asanova L. D.<sup>1</sup>, Kumelskiy E. D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of obstetrics and gynecology № 2, <sup>2</sup>department of obstetrics and gynecology № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Reproductive function of a woman is one of the most important issues of modern society, since it is the woman's ability to bear, give birth and bring up healthy offspring that determines the demographic situation of any country on the world map.

But the question «at what age for the first time I must give birth?» is assigned to every woman, because with age there are many fears, both women themselves and doctors. Age is a risk factor for the high incidence of different complications of pregnancy for mother and child, different age grades are considered by the researchers – the age of the parturient up to 18, over 30, older than 35, older than 40 years [1–3]. According to

the literature for patients of different age groups, there are significant differences in pregnancy, childbirth and perinatal outcomes [4].

However, some scientists do not find a significant difference in the frequency of complications of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes among women of different age groups [5].

Our scientific exploration presents information about obstetric and perinatal outcomes of 200 primiparous women. 100 women were over 30 years old, they entered to the 1st group of the study, and the second group included 100 girls under the age of 18. The criterion for excluding women from the study was the age of 19–29 years. A statistical analysis of the selected data was carried out using standard Microsoft Office Excel 2014, Statistica 8.0 programs.

It was revealed that in the I group of women, extragenital pathology (60%) is more common in the anamnesis, and genital pathology (64%) in the II group. In group I, a higher percentage of delivery by caesarean section (20%) than in II – 3%. A higher percentage of complications in childbirth through the natural birth canal (83%) is also characteristic of women in group I.

The findings indicate a significant effect of the woman's age on the course of pregnancy, childbirth and the post-natal period.

**Key words:** pregnancy course, first birth, age, features.

Актуальность исследования обусловлена тенденцией к увеличению числа женщин, впервые рожаящих в возрасте старше 30 лет. Чаще всего это связано с тем, что женщины в наше время ведут не менее активный и насыщенный образ жизни по сравнению с мужчинами. Они стремятся получить высшее образование, устроиться на достойную работу, обеспечивающую стабильный доход и гарантированный карьерный рост, многие из них заняты общественной деятельностью и так далее. В таких условиях становится понятно, что вопрос о создании семьи, рождении и воспитании детей отходит несколько на второй план. Изучая статистические данные по возрастным коэффициентам рождаемости в Российской Федерации за последние 5 лет, мы также пришли к выводу что показатель рождаемости среди женщин, входящих в возрастную группу старше 30 лет имеет тенденцию к увеличению: в 2010 году – 67,3; в 2012 году – 74,3; в 2014 году – 79,8 [6]. Однако обозначенный выше возраст сам по себе является фактором риска. В литературе есть данные о постепенном снижении функции репродуктивной системы, начиная с 30-летнего возраста [7]. Вышеуказанный биологический феномен некоторые исследователи связывают с низким уровнем стероидных гормонов крови, обусловленным истощением овариального резерва («возраст яичников») [8–10]. Другие исследователи склонны отводить определяющую роль в этом процессе снижению чувствительности гормональных рецепторов миометрия («возраст матки») [4, 11]. Так или иначе, возрастные изменения организма женщины, по мнению большинства авторов, являются фактором риска возникновения осложненной беременности, родов и послеродового периода, что позволяет отнести такую беременность к «проблемной» [12, 13].

Ситуация во второй возрастной группе (моложе 18 лет) несколько иная. По данным Росстата, здесь, наоборот, прослеживается четкая тен-

денция к снижению молодых матерей. Так, в 2010 году – 113849 человек, в 2012 году – 98924 человек, в 2014 году – 88370 человек [6].

Ранняя беременность (в возрасте от 12 до 18 лет) представляется для юных пар большой проблемой. Существует целый ряд социально-гигиенических факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на течение беременности, родов, здоровье юных матерей и их детей. К нему относят низкий культурный уровень, нарушения режима, диеты, вредные привычки, частое стремление скрыть случайную беременность и позднее обращение в женскую консультацию. Государство направляет большие усилия на то, чтобы по возможности избежать этих проблем. В частности, это касается сферы образования: пропагандируется здоровый образ жизни среди учащихся, в школах также введен специальный предмет – «Этика и психология семейной жизни», который рассматривает все вопросы, касающиеся создания семьи, рождения и воспитания детей. Возможно, именно эти мероприятия со стороны государства и привели к вышеуказанной тенденции. Юные первородящие женщины относятся к высокой степени «риска». Течение беременности и родов у них характеризуется высоким процентом материнских и перинатальных осложнений [14]. Причина неблагополучного течения беременности и родов у юных первородящих связана с незавершенностью формирования эндокринной системы (возрастная особенность гормонального профиля) и неполноценной прегравидарной подготовкой репродуктивной системы, незрелостью нервных процессов, незавершенностью дифференцировки нервно-мышечного аппарата матки [15].

Неоднозначность мнений специалистов относительно оптимального возраста для первых родов определила цель данного исследования – изучение особенностей течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных в разных возрастных группах женщин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 3500 историй родов на базе Советской центральной районной больницы за период 2010–2016 гг. Среди них случайным образом было отобрано 200 историй родов первородящих женщин. 100 женщин в возрасте 30 лет и старше составили I группу исследования. II группу составили 100 девушек в возрасте 18 лет и моложе. Роды в обеих клинических группах происходили на сроке 37–41 неделя.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере с использованием стандартных программ Microsoft office Excel 2014, Statistica 8.0.

На первом этапе проверялось соответствие изучаемых данных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп также проверялось равенство дисперсий согласно критерию Левена. Использовались общепринятые уровни статистической достоверности:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ . Корреляционный анализ выполняли методами Спирмена и Пирсона в зависимости от типа распределения переменных. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции ( $r$ ):  $r \leq 0,25$  – слабая сила корреляции;  $r \geq 0,3–0,6$  – умеренная;  $r \geq 0,7$  – высокая сила коррелятивной связи. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин I группы средний возраст наступления менархе составил 14,2 года. У девушек II группы – 12,6 лет. Для I исследуемой группы средний возраст начала половой жизни составил 18,3 года, для II группы – 15,6 лет.

Экстрагенитальная патология присутствует у 60% женщин I группы. Ее структуру составили: ожирение – 33,2%; заболевания сердечно-сосудистой системы – 24,4%; заболевания мочевыделительных органов – 23,1%; заболевания органов дыхания – 20,3%. Во II исследуемой группе экстрагенитальная патология отмечалась лишь у 30% девушек, в ее структуре: хронический пиелонефрит – у 38%, у 18% – заболевания щитовидной железы, а также по 11% – ожирение, вегетососудистая дистония и миопия различной степени тяжести).

В I группе в 67% случаев имела место первая беременность, а в остальных 33% – вторая. Среди случаев второй беременности у 60% женщин имел место искусственный аборт на сроке до 12 недель, а у остальных 40% – самопроизвольный выкидыш. Что касается II группы – у 97% девушек имела место первая беременность, у 3% – вторая (искусственный аборт на сроке до 12 недель).

Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия при межгрупповом анализе структуры

гинекологической патологии. В I группе она отмечалась у 50% женщин. В её структуре: 55,4% – новообразования внутренних половых органов (миомы матки, кисты яичников); остальные 44,6% случаев составляют хронические воспалительные заболевания (хронический эндометрит, хронический аднексит). Во II группе генитальная патология встречалась в 64% случаев. В её структуре преобладали инфекционные заболевания (78%): трихомонадный кольпит, гонорея, уреаплазмоз, микоплазмоз, папилломавирусная инфекция. Из неинфекционных заболеваний – эрозия шейки матки (16%), синдром поликистозных яичников (7%).

Что касается осложнений первой половины беременности, то в I группе они присутствуют в 33% случаев. Первое место в их структуре (50,5% случаев) занимает угроза прерывания беременности, на втором месте – анемия беременных (49,5%). Во II группе течение первой половины беременности было осложнено в 39% случаев. В структуре осложнений данного периода преобладали следующие нозологии: угроза прерывания беременности (40%), обострение хронического пиелонефрита (27% случаев), анемии (18%), многоводие (16%). Течение второй половины беременности было осложнено у 50% женщин I группы. Из них: угроза преждевременных родов составляет 54,7%; поздние гестозы – 30,3%; синдром задержки развития плода – 15%. Во II группе осложнения второй половины беременности составили 47%. В структуре осложнений данного периода ведущее место также занимает угроза преждевременных родов (36%), далее – поздние гестозы в 27% случаев, гестационный пиелонефрит – 24%, многоводие – 15%, анемия – 12%, тромбоз флорит – 5%.

Осложнения в родах у женщин I группы присутствуют в 83% случаев. На первом месте (80%) – разрывы мягких тканей родовых путей (из них: 71,6% – разрывы промежности I–II степени; 20,5% – разрывы шейки матки II степени; 7,9% – разрывы влагалища); второе место (30%) занимает преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО); на третьем месте (20%) находятся дистресс плода и слабость родовой деятельности (первичная, вторичная); в 10% случаев встречается обвитие пуповины вокруг шеи новорожденного. А во II группе осложнения родов отмечались у 68% пациенток. В структуре родовых осложнений наибольший удельный вес имели разрывы мягких тканей родовых путей – 55,3% (из них 25,4% – разрывы влагалища, 22,3% – разрывы промежности, 7,6% – разрывы шейки матки) или угрозы разрыва – 6,3%. ПРПО отмечался у 11,4% пациенток. Аномалии родовой деятельности имели место в 7,2% случаев (первичная (2,4%) и вторичная (4,8%) слабость родовой деятельности).

Продолжительность родов через естественные родовые пути у женщин I группы в среднем составляет 7–9 часов. Средний интервал продолжительности родов во II группе составил 7–8 часов. При проведении межгруппового анализа продолжительности периодов родов через естественные родовые пути нами не было выявлено статистически значимых различий.

Кровопотеря в родах через естественные родовые пути в обеих исследуемых группах в 100% случаев находится в пределах физиологической нормы.

В I группе в 20% случаев имело место родоразрешение путем кесарева сечения, а во II группе доля оперативного родоразрешения составила всего 3%. При оценке структуры показаний к проведению кесарева сечения в исследуемых группах были выявлены следующие различия: I группа – в 54,4% случаев показанием послужил дистресс плода, а в остальных 45,6% – неэффективность родостимуляции. Во II группе в 100% случаев – тазовое предлежание.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязей возраста рожениц и количественными и характеристиками новорожденных была выявлена их отрицательная коррелятивная зависимость ( $r \geq -0,7$  – сильная связь). Так, у женщин I группы новорожденные родились со средней массой тела 3159,75 г, средним ростом – 51,6 см, а во II группе средний вес новорожденных составил 3324 г, а средняя длина тела – 52,6 см. То есть чем старше были роженицы, тем с меньшей массой и длиной тела у них рождались новорожденные. Для оценки состояния новорожденных использовали данные шкалы Апгар, согласно которой в I группе в удовлетворительном состоянии (>7 баллов) родилось 98,7% новорожденных, в состоянии асфиксии средней степени (<7 баллов) – 1,3%. Во II группе с оценкой 7–9 баллов родилось 96% новорожденных, 4% составили новорожденные с асфиксией средней степени.

Исследуя особенности послеродового периода, отметили отсутствие послеродовых осложнений у 96% женщин I группы. В 4% случаев отмечалось нарушение нормальной инволюции матки. Во II группе послеродовые осложнения отсутствовали в 98% случаев. 2% составил послеродовый эндометрит.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе у I группы женщин отмечается высокий уровень экстрагенитальной патологии (60%). В противовес этому во II исследуемой группе относительно низкий уровень соматических заболеваний (30%). Ситуация же с генитальной патологией противоположна: в I группе она составляет 50%, причём наибольший удельный вес

принадлежит новообразованиям внутренних половых органов, а во II группе – 64%, здесь на первое место выходят инфекционные заболевания. Течение всей беременности в обеих возрастных группах осложнялось чаще всего угрозой ее прерывания. Среди особенностей осложнений в родах следует отметить высокий уровень разрывов мягких тканей родовых путей как в первой, так и во второй возрастных группах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для каждой из исследуемых возрастных групп первородящих имеют место свои риски и осложнения. Мы постарались найти ответ на вопрос «в каком возрасте впервые рожать?», но по-прежнему он остается открытым. Ответ на него должна найти для себя каждая женщина репродуктивного возраста, руководствуясь результатами нашей работы, прежде чем планировать свою первую беременность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Miletić T., Aberle N., Mikulandra F., Karelović D., Zakanj Z., Banović I., Tadin I., Perisa M., Ognjenović M., Tadić T. Perinatal outcome of pregnancies in women aged 40 and over. *Coll. Antropol.* 2002;26(1):251–258.
2. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах, патогенез, диагностика и акушерская тактика. *Акушерство и гинекология.* 1998;5:13–18.
3. Кузнецова С.В. Течение беременности и родов у женщин старше 40 лет: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. Доступно по: <http://www.disserscat.com/content/techenie-beremennosti-i-rodov-u-zhenshchin-starshe-40-let>. Ссылка активна на 05.02.17.
4. Баев О.Р., Белоусова В.С. Аномалии родовой деятельности у первородящих старше 30 лет. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2005;4(1):5–10.
5. Heck K.E., Schoendorf K.C., Ventura S.J., Kiely J.L. Delayed childbearing by education level in the United States, 1969–1994. *Matern. Child Health J.* 1997;1(2):81–88.
6. Демографический ежегодник России. Доступно по: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1137674209312](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312). Ссылка активна на 05.02.17.
7. Allen E.G., Freeman S.B., Druschel C., Hobbs C.A., O'Leary L.A., Romitti P.A., Royle M.H., Torfs C.P., Sherman S.L. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum. Genet.* 2009;125(1):41–52. doi: 10.1007/s00439-008-0603-8.

8. Серова О.Ф. Опыт применения дюфастона для лечения женщин с угрожающим прерыванием беременности в I триместре. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000;3:118–120.

9. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Краснополянская К.В., Крстич Е.В. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008;8(5):51–55.

10. Twisk M., Mastenbroek S., Hoek A., Heine- man M.J., van der Veen F., Bossuyt P.M., Repping S., Korevaar J.C. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advancedmaternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. Hum. Reprod. 2008;23(12):2813–2817. doi: 10.1093/humrep/den231.

11. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterine artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. Obstet. Gynecol. 1997;90(2):210–215. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00225-1.

12. Воскресенская С.В. Пренатальная диагностика хромосомной патологии у беременных в возрасте старше 35 лет: Дисс. ... канд. мед. наук. Иваново; 2002. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/prenatalnaya-diagnostika-hromosomnoy-patologii-u-beremennyh-v-vozzraste-starshe-35-let>. Ссылка активна на 05.02.17.

13. Jacobsson B., Ladfors L., Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome Obstet. Gynecol. 2004;104(4):727–733. doi: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be.

14. Киселевич М.Ф., Киселевич В.М. Особенности течения беременности и родов у юных первородящих женщин. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2010;10(10;81):58–61.

15. Гуркин Ю.А., Сулопаров П.Ф., Островская Е.Д. Основы ювенильного акушерства. СПб; 2001.

## REFERENCES

1. Miletić T., Aberle N., Mikulandra F., Karelović D., Zakanj Z., Banović I., Tadin I., Perisa M., Ognjenović M., Tadić T. Perinatal outcome of pregnancies in women aged 40 and over. Coll. Antropol. 2002;26(1):251–258.

2. Strizhakov A.N., Musaev Z.M. Systemic disorders of hemodynamics in gestosis, pathogenesis, diagnosis and obstetric tactics. Akusherstvo i ginekologija. 1998;5:13–18. (In Russ).

3. Kuznecova C.B. Techenie beremennosti i rodov u zhenshhin starshe 40 let: Diss. ... kand. med. nauk. Moskva; 2004. Dostupno po: <http://www.dissercat.com/content/techenie-beremennosti-i-rodov-u-zhenshchin-starshe-40-let>. Ssylka aktivna na 05.02.17. (In Russ).

4. Baev O.R., Belousova V.S. Labor anomalies in

primiparas over the age of 30. Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii. 2005;4(1):5–10. (In Russ).

5. Heck K.E., Schoendorf K.C., Ventura S.J., Kiely J.L. Delayed childbearing by education level in the United States, 1969–1994. Matern. Child Health J. 1997;1(2):81–88.

6. Demograficheskij ezhegodnik Rossii. Dostupno po: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1137674209312](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312). Ssylka aktivna na 05.02.17. (In Russ).

7. Allen E.G., Freeman S.B., Druschel C., Hobbs C.A., O’Leary L.A., Romitti P.A., Royle M.H., Torfs C.P., Sherman S.L. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. Hum. Genet. 2009;125(1):41–52. doi: 10.1007/s00439-008-0603-8.

8. Serova O.F. Experience in the use of dufastone for the treatment of women with a threatening abortion in the first trimester. Vestnik Rossijskoj asociacii akusherov-ginekologov. 2000;3:118–120. (In Russ).

9. Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Krasnopol’skaia K.V., Krstich E.V. Treatment of infertility in women of old reproductive age. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2008;8(5):51–55. (In Russ).

10. Twisk M., Mastenbroek S., Hoek A., Heine- man M.J., van der Veen F., Bossuyt P.M., Repping S., Korevaar J.C. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advancedmaternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. Hum. Reprod. 2008;23(12):2813–2817. doi: 10.1093/humrep/den231.

11. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterine artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. Obstet. Gynecol. 1997;90(2):210–215. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00225-1.

12. Voskresenskaja C.B. Prenatal’naja diagnostika hromosomnoj patologii u beremennyh v vozzraste starshe 35 let: Diss. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2002. Dostupno po: <http://medical-diss.com/medicina/prenatalnaya-diagnostika-hromosomnoy-patologii-u-beremennyh-v-vozzraste-starshe-35-let>. Ssylka aktivna na 05.02.17. (In Russ).

13. Jacobsson B., Ladfors L., Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome Obstet. Gynecol. 2004;104(4):727–733. doi: 10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be.

14. Kiselevich M.F., Kiselevich V.M. Features of a current of pregnancy and child birth at young primapara women. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010;10(10;81):58–61. (In Russ).

15. Gurkin Ju.A., Susloparov P.F., Ostrovskaja E.D. Osnovy juvenil’nogo akusherstva. SPb; 2001. (In Russ).

УДК: 618.177+618.11-008.6+618.2/.3

## ИЗМЕНЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ

**Иванов И. И., Попова–Петросян Е. В., Довгань А. А.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Попова–Петросян Елена Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: elena-krwm@mail.ru

**For correspondence:** Elena V. Popova–Petrosyan, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: elena-krwm@mail.ru

### Information about authors:

Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Popova–Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Dovgan A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7833-2302>

### РЕЗЮМЕ

Синдром преждевременной недостаточности яичников – мультифакторная патология, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне дефицита половых стероидов и имеет многообразную симптоматику. Исследуются различные биохимические, ультразвуковые маркеры, предлагаются диагностические пробы для оценки овариального резерва. Вместе с тем, нет определенного мнения о том, какие параметры являются наиболее значимыми. Целью нашего исследования было изучить овариальный резерв при различных формах эндокринного бесплодия и разработать алгоритм ранней диагностики синдрома преждевременной недостаточности яичников. Нами проведен ретроспективный анализ 37 историй болезней бесплодных пар с эндокринным бесплодием. Из исследования были исключены бесплодные пары с трубным фактором, с мужским фактором бесплодия и женщины старше 40 лет. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось методом иммунофлуоресцентного анализа на 4–5 день менструального цикла по уровню базальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, свободного тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ), на 20–21 день цикла – прогестерона. Также проводилась ультразвукография органов малого таза с помощью аппарата «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI). В результате исследования мы установили, что у больных с нарушением менструального цикла (НМЦ) по типу полименореи и у пациенток с опсоменореей регистрируются повышение ФСГ, ЛГ и прогестерона, что можно отнести к ранним признакам развития синдрома преждевременной недостаточности яичников. Прогрессивное снижение уровня АМГ было зарегистрировано у женщин с НМЦ по типу опсоменореи. Сниженным овариальным резервом следует считать АМГ 0,67 нг/мл + ФСГ 7,0 Мед/л. При обследовании женщин с НМЦ необходимо проводить полное обследование с обязательным исследованием АМГ, ФСГ и прогестерона в крови, что позволит на ранних этапах диагностировать развитие синдрома преждевременной недостаточности яичников.

**Ключевые слова:** синдром преждевременной недостаточности яичников, овариальный резерв, беременность, бесплодие.

### CHANGE OF THE OVARIAN RESERVE WITH ENDOCRINE INFERTILITY

**Ivanov I. I., Popova–Petrosyan E. V., Dovgan A. A.**

*Department of obstetrics and gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The syndrome of premature ovarian failure is a multifactorial pathology that is characterized by secondary hypergonadotropic amenorrhea against a background of deficiency of sex steroids and has a variety of symptoms. Various biochemical, ultrasound markers are investigated, diagnostic tests are offered to evaluate the ovarian reserve. At the same time, there is no definite opinion about which parameters are most significant. The aim of our study was to study the ovarian reserve with various forms of endocrine infertility and develop an algorithm for early diagnosis of the syndrome of premature ovarian failure. We conducted a retrospective analysis of 37 case histories of infertile couples with endocrine infertility. From the study, infertile couples with a tubal factor, with a male factor of infertility and women older than 40 years were excluded. The functional state of the pituitary gland, ovaries and adrenal glands was assessed by the method of immunofluorescence analysis on day 4–5 of the menstrual cycle according to the level of baseline parameters of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin, estradiol, free testosterone, anti-mullerian hormone (AMH), on the 20–21 day of the cycle – progesterone. Also an ultrasound of the pelvic organs was performed with the aid of the «Achilles+» apparatus (Lunar Corp., Madison, WI). As a result of the study, we found that the increase in FSH, LH and progesterone is registered in patients with menstrual cycle disorder (MCD) by the type of polymenorrhea and in patients with opsomenorrhea, which can be attributed to

early signs of the development of the syndrome of premature ovarian failure. Progressive decrease in the level of AMH was registered in women with MCD in the type of opsomenorrhea. A reduced ovarian reserve should be considered AMH 0.67 ng/ml + FSH 7,0 mU/L. When examining women with a MCD, a complete examination with a mandatory study of AMH, FSH and progesterone in the blood should be done, which will allow early diagnosis of the development of the syndrome of premature ovarian failure.

**Key words:** syndrome of premature ovarian failure, ovarian reserve, pregnancy, infertility.

Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – патология, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне дефицита половых стероидов [1–4].

В исследованиях Kalu E. и соавторов [5] доказано, что у пациенток с ПНЯ в 50% случаев возможны овуляторные циклы, а в 5–10% – возможна беременность [6, 7]. Табеева Г. И. и соавторы термин «преждевременная недостаточность яичников» считают правомерным, опираясь в своих исследованиях на возможность спонтанного восстановления ритма менструаций, а также в 10–20% случаев – наступления беременности [8]. Термин «гипергонадотропный гипогонадизм» является патогенетически более корректным, однако включает в себя патологию, характерную для первичной яичниковой аменореи (дисгенезии гонад). Lam I. L., Schulz–Lobmeyr L. A. разделяют понятия «синдром резистентных яичников» и «синдром истощения яичников» (полное отсутствие в них фолликулярного пула и дегенеративные изменения в фолликулах) [9]. По последним данным, исследователи пришли к заключению о целесообразности возвращения к ранее предложенному Albright F. et al. термину «преждевременная недостаточность яичников» [10–13].

До настоящего времени патогенез ПНЯ недостаточно изучен. Нет единой причины возникновения данного заболевания [14–16].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования было изучить овариальный резерв при различных формах эндокринного бесплодия и разработать алгоритм

ранней диагностики синдрома преждевременной недостаточности яичников.

Нами проведен ретроспективный анализ 37 историй болезней бесплодных пар с эндокринным бесплодием. Из исследования были исключены бесплодные пары с трубным фактором, с мужским фактором бесплодия и женщины старше 40 лет. Больные были разделены на три группы в зависимости от нарушения менструального цикла (НМЦ). В первую группу вошли 12 женщин с олигоменореей, во вторую – 10 пациенток с полименореей, в третью – 15 с опсоменореей. Группу контроля составили 10 женщин без нарушений менструального цикла.

Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось методом иммунофлюоресцентного анализа на 4–5 день менструального цикла по уровню базальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, свободного тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ), на 20–21 день цикла – прогестерона. Также проводилась ультразвукография органов малого таза с помощью аппарата «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI). Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с помощью пакета Statistica 6,0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту и количеству больных. Распределение пациенток с бесплодием в зависимости от возраста отображено на диаграмме (рис.).

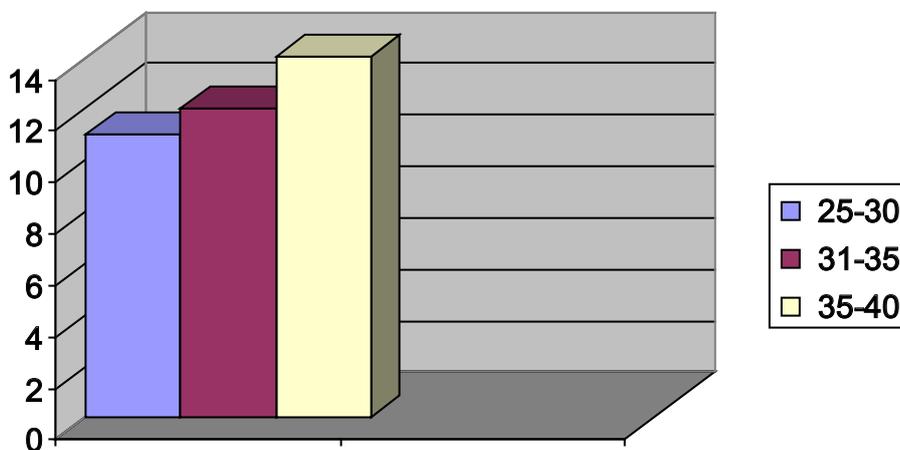


Рис. Распределение пациенток с бесплодием в зависимости от возраста.

При оценке характера менструального цикла у исследованных групп пациенток обнаружено, что регулярный менструальный цикл был у подавляющего большинства женщин до 35 лет, длительность его составила 28–30 дней. В группе женщин после 35 лет уже у 100% процентов случаев наблюдались нарушения менструального цикла – преобладающим из них было удлинение цикла, когда он составил более 35 дней.

Мы сочли возможным выделить клинический признак «удлинение менструального цикла» как один из предикторов возможного снижения овариального резерва пациенток вследствие запоздалой овуляции (табл. 1).

Показатели уровней гормонов крови при различных видах нарушений менструального цикла отражены в таблице 2.

Таблица 1

Характер менструального цикла у исследуемых пациенток (n=37)

Менструальный цикл	25–30 лет (n=11)	31–35 лет (n=12)	более 35 лет (n=14)
Регулярный менструальный цикл	87%	85%	–
Нарушение менструального цикла	13%	15%	100%
Укорочение менструального цикла	7%	3%	20%
Олигоменорея	6%	7%	60%
Ациклические кровотечения	–	5%	20%

Таблица 2

Уровень гормонов крови в зависимости от нарушения менструального цикла (M±m)

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=10)	III группа (n=15)	Контроль (n=10)
ФСГ, (Мед/л)	5,8± 0,10***	6,5± 0,07**	7,2± 0,06*#	5,31± 0,76
ЛГ, (Мед/л)	9,03± 0,20**	6,6± 0,32***#	9,45± 0,02*	3,79± 0,63
Пролактин, (мМЕ/л)	310± 14,7***	351,7± 51,5***	351,7± 38,0***	339,0± 15,2
Эстрадиол (нмоль/л)	455± 0,009***	261± 0,030***	288± 0,007***	277± 0,013
Прогестерон, II фаза (нмоль/л)	10,8± 0,020**	16,6± 0,020**	26,2± 0,020**#	14,1± 0,103
Тестостерон, (нмоль/л)	0,65± 0,17***	1,18± 0,50***	0,52± 0,17***	1,09± 0,13
Кортизол, (нмоль/л)	6,0± 18,6***	5,6± 12,3***	5,2± 6,8***	3,9± 5,9

**Примечание:** \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p>0,05 по сравнению с показателями контрольной группы; # – p<0,05 по сравнению с показателями между группами.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 2, достоверных изменений уровня гормонов (ФСГ, пролактина, эстрадиола, кортизола и тестостерона) в сравнении с контрольной группой, а также в зависимости от НМЦ нам

установить не удалось. Уровень ЛГ в первой группе достоверно выше на 5,24±0,43 Мед/л по сравнению с контрольной группой (p<0,01). Во второй группе ЛГ в пределах нормы. ФСГ достоверно выше – 6,5±0,07 Мед/л. Прогестерон достоверно снижен в первой

(10,8±0,020 нмоль/л) и во второй группе (16,6±0,020 нмоль/л). В третьей группе достоверно повышены ФСГ (7,2±0,06 Мед/л), ЛГ (9,45±0,020 Мед/л) и прогестерон на 12,1±0,083 нмоль/л по сравнению с контрольной и другими группами. Следовательно, снижение прогестерона в первой и второй группах можно рассматривать как критерий недостаточности

второй фазы, а повышение в третьей группе ФСГ, ЛГ и прогестерона до верхней границы физиологической нормы – как предиктор развития синдрома преждевременной недостаточности яичников.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) были оценены параметры овариального резерва у исследуемых пациенток (табл. 3).

Таблица 3

#### Параметры овариального резерва у исследуемых пациенток по данным УЗИ

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=10)	III группа (n=15)	Контроль (n=10)
Объем яичников, см <sup>3</sup>	6,0±2,1***	4,8±1,8***	6,0±2,1***	6,0±2,1
Число антральных фолликулов	6,0±1,8***	4,5±1,5***	4,5±1,5***	6,0±1,8

**Примечание:** \*\*\* – p>0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.

Как видно из таблицы 3, достоверных различий по данным УЗИ во всех группах по сравнению с контрольной мы не выявили. Таким образом, мы считаем, что уменьшение объема яичников и числа антральных фолликулов происходит при длительном воздействии повышенного уровня ФСГ.

В настоящее время большое внимание уделяется биохимическим маркерам, которые могли бы служить более точным ориентиром в оценке состояния овариального резерва. В качестве маркеров овариального резерва мы исследовали уровни ФСГ и АМГ (табл. 4).

Таблица 4

#### Биохимические маркеры овариального резерва у женщин с бесплодием

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=10)	III группа (n=15)	Контроль (n=10)
ФСГ (Мед/л)	5,8± 0,10***	6,5± 0,07**	7,2± 0,06*#	5,31± 0,05
АМГ (нг/мл)	0,63±1,8***	0,52±1,8***	0,71±0,5*#	2,2±0,8

**Примечание:** \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p>0,05 по сравнению с показателями контрольной группы; # – p<0,05 по сравнению с показателями между группами.

В группе женщин с олигоменореей практически у всех пациенток значения ФСГ и АМГ соответствовали нормальному овариальному резерву. Прогрессивное снижение уровня АМГ было зарегистрировано у больных с опсоменореей. В первой группе женщин уровень АМГ не отличался контрольной, но ФСГ был достоверно выше. Во второй группе снижен уровень АМГ и повышен ФСГ. Все это позволило нам сделать вывод о том, что для более точной оценки овариального резерва помимо АМГ следует исследовать уровень ФСГ.

#### ВЫВОДЫ

1. Для женщин с бесплодием и олигоменореей характерно снижение уровня прогестерона. У больных с НМЦ по типу полименореи и у пациенток с

опсоменореей регистрируются повышение ФСГ, ЛГ и прогестерона, что можно отнести к ранним признакам развития синдрома преждевременной недостаточности яичников.

2. Прогрессивное снижение уровня АМГ было зарегистрировано у женщин с НМЦ по типу опсоменореи. Сниженным овариальным резервом следует считать АМГ 0,67 нг/мл + ФСГ 7,0 Мед/л.

3. При обследовании женщин с НМЦ необходимо проводить полное обследование с обязательным исследованием АМГ, ФСГ и прогестерона в крови, что позволит на ранних этапах диагностировать развитие синдрома преждевременной недостаточности яичников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; LVIII(2):65–71.
2. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Вихляевой Е.М. М.: Медицинское информационное агентство; 2006.
3. 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.
4. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Kalu E., Thum M.Y., Abdalla H. Prognostic value of first IVF cycle on success of a subsequent cycle. J. Assist. Reprod. Genet. 2011;28(4):379–382. doi: 10.1007/s10815-010-9534-0.
6. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2007;3:66–70.
7. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
8. Табеева Г.И., Марченко Л.А., Бутарева Л.Б., Габидуллаева З.Г. Возможности лечения эстроген- и андрогендефицитных состояний у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Гинекология. 2009;11(1):55–59.
9. Laml T., Schulz-Lobmeyr I., Obruca A., Huber J.C., Hartmann B.W. Premature ovarian failure: etiology and prospects. Gynecol. Endocrinol. 2000;14(4):292–302.
10. Синдром поликистозных яичников. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
11. Лечение женского и мужского бесплодия. Под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
12. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕДпресс-информ; 2005.
13. Helldén L., Ericson G., Elliot A., Fornell J., Holmgren K., Nilner K., Olsson C. O. A prospective 5-year multicenter study of the Cresco implantology concept. Int. J. Prosthodont. 2003;16(5):554–562.
14. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2004;81(5):1198–1200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.071.
15. Hompes P.G. Mijatovic V. Endometriosis: the way forward. Gynecol. Endocrinol. 2007;23(1):5–12.
16. El-Nemr A., Bhide M., Khalifa Y., Al-Mizyen E., Gillott C., Lower A.M., Al-Shawaf T., Grudzinskas J.G. Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002;103(2):140–145.

## REFERENCES

1. Boyarsky K.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Factors which can predict ovarian reserve. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2009;LVIII(2):65–71. (In Russ).
2. Rukovodstvo po jendokrinnoj ginekologii. Pod red. Vihljaevoj E.M. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2006. (In Russ).
3. Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Modern approaches to assessing the ovarian reserve in women with premature ovarian failure (literature review). Problemy reprodukcii. 2007;2:22–29. (In Russ).
4. Kulakov V.I. Akusherstvo i ginekologija (klinicheskie rekomendacii). M.: GJeOTAR-Media; 2006. (In Russ).
5. Kalu E., Thum M.Y., Abdalla H. Prognostic value of first IVF cycle on success of a subsequent cycle. J. Assist. Reprod. Genet. 2011;28(4):379–382. doi: 10.1007/s10815-010-9534-0.
6. Gerasimov A.M. Causes of infertility in external endometriosis (review of literature). Problemy reprodukcii. 2007;3:66–70. (In Russ).
7. Nazarenko T.A. Stimuljacija funkcii jaichnikov. M.: MEDpress-inform; 2009. (In Russ).
8. Tabeeva G.I., Marchenko L.A., Butareva L.B., Gabibullaeva Z.G. Possibilities of treatment of estrogen and androgen deficiency in women with premature ovarian failure. Ginekologija. 2009;11(1):55–59. (In Russ).
9. Laml T., Schulz-Lobmeyr I., Obruca A., Huber J.C., Hartmann B.W. Premature ovarian failure: etiology and prospects. Gynecol. Endocrinol. 2000;14(4):292–302.
10. Sindrom polikistoznyh jaichnikov. Pod red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2007. (In Russ).
11. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodija. Pod red. Kulakova V.I., Leonova B.V., Kuz'micheva L.N. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2005. (In Russ).
12. Nazarenko T.A. Sindrom polikistoznyh jaichnikov: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju besplodija. M.: MEDpress-inform; 2005. (In Russ).
13. Helldén L., Ericson G., Elliot A., Fornell J., Holmgren K., Nilner K., Olsson C. O. A prospective 5-year multicenter study of the Cresco implantology concept. Int. J. Prosthodont. 2003;16(5):554–562.
14. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2004;81(5):1198–1200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.071.
15. Hompes P.G. Mijatovic V. Endometriosis: the way forward. Gynecol. Endocrinol. 2007;23(1):5–12.
16. El-Nemr A., Bhide M., Khalifa Y., Al-Mizyen E., Gillott C., Lower A.M., Al-Shawaf T., Grudzinskas J.G. Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002;103(2):140–145.

УДК: 618.14-006.52:578.827.12

## ОСОБЕННОСТИ CIN ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клинышкова Т. В.<sup>1</sup>, Буян М. С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия<sup>2</sup>БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 8», 644052, г. Омск, ул. Багратиона, 10, Россия**Для корреспонденции:** Клинышкова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, E-mail: klin\_tatyana@mail.ru**For correspondence:** Tatyana V. Klynyshkova, MD, professor of the department of obstetrics and gynecology of additional professional education, Omsk State Medical Academy, E-mail: klin\_tatyana@mail.ru**Information about authors:**Klynyshkova T. V., <http://orcid.org/0000-0002-0544-8184>Buyan M. S., <http://orcid.org/0000-0002-8413-3809>

## РЕЗЮМЕ

С целью оценки особенностей цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции обследовано 49 пациенток в возрасте 31 (25,0–38,8) год. В соответствии с критериями включения выделено две группы пациенток: 1-я группа – CIN в сочетании с персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ), установленной через 12 месяцев при ретестировании ВПЧ (n=23), 2-я – CIN без персистенции ВПЧ (n=26). Применялись жидкостная цитология материала шейки матки, кольпоскопия, биопсия, гистологическое исследование, генотипирование ВПЧ (14 типов), оценка вирусной нагрузки ВПЧ, полимеразная цепная реакция на дезоксирибонуклеиновую кислоту микоплазм и хламидий, статистические методы. Частота сочетанной ВПЧ-инфекции (2 и более типов) составила до лечения 24,5±6,1% в двух группах. Число типов ВПЧ в 1-й группе составило 32 типа (1,39 типа/на 1 женщину), во второй группе – 26 типов (1 тип/на 1 женщину) ( $\varphi=1,987$ ,  $p<0,05$ ). Среди ВПЧ высокого риска доминировал ВПЧ 16 типа: 40,6% в 1-й и 46,3% во второй группе. На основании сравнительного анализа результатов комплексного обследования пациенток двух групп установлено преобладание в 1-й группе случаев с вирусной нагрузкой ВПЧ, превышающей порог прогрессии (5lg) ( $p=0,07$ ), числа типов ВПЧ/на 1 женщину ( $p<0,05$ ), сопутствующей цервикальной хламидийной инфекции (25%,  $p<0,05$ ) при отсутствии различий в частоте сочетанной ВПЧ-инфекции (30%,  $p>0,05$ ); рецидивирование CIN (26%,  $p<0,05$ ) с преобладанием женщин, имеющих сочетанную форму ВПЧ-инфекции, в сравнении со 2-й группой (0,0±1,9%). Таким образом, пациентки с CIN на фоне ВПЧ с вирусной нагрузкой более 5lg и сопутствующей генитальной инфекцией угрожаемы по персистенции ВПЧ-инфекции, что имеет повышенный риск рецидивирования CIN.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, генотипирование, вирусная нагрузка, CIN, персистенция, рецидив.

## FEATURES OF CIN IN PERSISTENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Klynyshkova T. V.<sup>1</sup>, Buyan M. S.<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of obstetrics and gynecology of additional professional education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia<sup>2</sup>Municipal Polyclinic № 8, Omsk, Russia

## SUMMARY

49 patients aged 31 (20,5–38,8) years were examined to assess features of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) against the background of persistent human papillomavirus infection (HPV). Two groups of patients were allocated in accordance with the inclusion criteria: 1st group – CIN in combination with the persistence of HPV that is installed after 12 months when retested HPV (n=23), 2nd – CIN without HPV persistence (n=26). Liquid-based cervix cytology, colposcopy, biopsy, histological examination, genotyping of HPV (14 types), HPV viral load estimation, polymerase chain reaction for deoxyribonucleic acid of chlamydia and mycoplasma, statistical methods were used. The frequency of concomitant HPV infection (2 or more types) before treatment was 24,5±6,1% in the two groups. HPV types number in the 1st group amounted 32 types (1,39 type/1 woman), in the second group – 26 types (1/1 woman) ( $\varphi=1,987$ ,  $p<0,05$ ). Among high-risk HPV dominated HPV16 type: 40,6% in the 1st and 46,3% in the second group. On the basis of the comparative analysis of two groups patients complex examination a predominance of HPV viral load cases exceeding the progression threshold (5lg) ( $p=0,07$ ) in the 1st group, HPV/1 female types number ( $p<0,05$ ), concomitant cervical chlamydial infection (25%,  $p<0,05$ ) with no differences in the frequency of concomitant HPV infection (30%,  $p>0,05$ ); the recurrence of CIN (26%,  $p<0,05$ ) with predominance of women, having the combined HPV infection form in comparison with the 2nd group (0,0±1,9 percent) were determined. Thus, the patients with CIN against the background of HPV viral load over 5lg and concomitant genital infection are threatened by the HPV infection persistence that has increased CIN recurrence risk.

**Key words:** human papillomavirus, genotyping, viral load, CIN, persistence, recurrence.

Взаимосвязь генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) с раком и предраком нижнего отдела женских гениталий определяет значимость данной проблемы [1–3]. Установлена роль персистирующей ПВИ в канцерогенезе, однако не все типы вируса папилломы человека (ВПЧ) склонны к длительной персистенции. В первую очередь это относится к ВПЧ высокого онкогенного риска [4–8]. Результаты исследований последних лет показывают, что персистенция ВПЧ не только способствует возникновению предрака и рака шейки матки, но и рецидива цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) различной степени тяжести и злокачественного поражения шейки матки после различных способов лечения [9–13]. В то же время вопросы участия одного или нескольких типов ВПЧ, характера сопутствующей микрофлоры для персистенции ПВИ и возможности рецидивирования CIN с учетом данных генотипирования требуют уточнения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 49 пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, в возрасте от 21 до 65 лет, из 72 обследованных на специализированном приеме по патологии шейки матки в 2015–2016 гг. и отвечающих критериям включения. Средний возраст пациенток составил  $33,9 \pm 12,0$  года, медиана и интерквартильный размах – 31 (25,0–38,8) год. Пациентки находились под наблюдением в течение не менее 12 месяцев в соответствии с критериями включения. Оценка персистенции ВПЧ была основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 месяцев.

Критерии включения в исследование: гистологически верифицированная CIN, позитивный цервикальный тест на ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР), контроль взятия материала более  $10^4$  копий в образце, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: латентная и субклиническая форма ПВИ, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании. Критерии включения в 1-ю группу (основную): пациентки с CIN в сочетании с персистирующей ПВИ (положительный ВПЧ-тест при ретестировании на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) ВПЧ 14 типов через 12 месяцев) (n=23). Критерии включения во 2-ю группу (сравнения) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ (отрицательный ВПЧ-тест при ретестировании на ДНК ВПЧ 14 типов через 12 месяцев) (n=26). Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию с заключением по системе Bethesda (2001); кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин, расширенный скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов, включая ВПЧ ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

58, 59-й типы) и ВПЧ низкого риска (6, 11-й типы) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР-генотип, Россия) с детекцией вирусной нагрузки; выявление ДНК микоплазм, ДНК хламидий (тест-системы РеалБест ДНК Chlamydia trachomatis, АмплиСенс Chlamydia trachomatis-Fl, ИнтерЛабСервис, РеалБест ДНК Ureaplasma urealyticum, РеалБест ДНК Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum, РеалБест ДНК Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium, Россия). Статистический анализ данных проводился с применением пакета STATISTICA-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. При этом значения  $p$  могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ . Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика). Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением  $\chi^2$  при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе (n=23) наблюдались пациентки с CIN I (n=16), CIN II (n=4), CIN III (n=3). Во 2-й группе (n=26) – CIN I (n=8), CIN II (n=10), CIN III (n=8). В двух группах пациентки с CIN II и CIN III подвергались комбинированному лечению: медикаментозная терапия инозин пранобексом (изопринозин) из расчета 50 мг/кг тела в течение 10 дней по 3 курса с перерывом 14 дней и хирургическое лечение (эксцизия или конизация). При CIN I тактика комбинированной терапии применялась в зависимости от возраста (старше 35 лет), невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины), в остальных случаях – медикаментозная терапия.

При анализе количества типов ВПЧ у инфицированных больных с CIN до лечения установлено, что доминировали пациентки с одним типом ВПЧ как в 1-й, так и во 2-й группе (табл. 1). Частота сочетанной ВПЧ-инфекции составила 24,5% в двух группах. Более 1/3 инфицированных пациенток в 1-й группе в начале исследования имели сочетанный характер ПВИ (от двух и более типов ВПЧ), в то время как удельный вес таких пациенток во 2-й группе был ниже (19,2%). Не установлено преобладания сочетанных форм ПВИ у пациенток с CIN при персистирующей ПВИ.

Таблица 1

## Количественная характеристика типов ВПЧ у пациенток с CIN

Количество типов ВПЧ	1-я группа (n=23)		2-я группа (n=26)
	Начало исследования	Через 12 месяцев	
1	16	19	21
≥2	7	4	5
2I=0,83; p>0,05 в начале исследования, 2I=0,03; p>0,05 через 12 месяцев – со второй группой			

Качественный состав ВПЧ в двух группах до лечения характеризовался доминированием ВПЧ 16 типа (рис.). Состав вирусов представлен из расчета случаев (а не больных) ввиду наличия сочетанных форм ПВИ (табл. 2). Суммарно число типов ВПЧ в начале исследования в 1-й группе составило 32 типа (1,39 типа/на 1 женщину), во второй группе – 26 типов (1 тип/на 1 женщину) ( $\phi=1,987$ ,

$p<0,05$ ) (примечание:  $\phi$  – величина угла  $\phi$ , метод углового преобразования Фишера). Не установлен преобладающий тип ВПЧ в 1-й группе в начале исследования. Но обращает внимание различия встречаемости ВПЧ 16 в зависимости от степени CIN в двух группах. Так, ВПЧ 16 встречается реже в 2 раза во 2-й группе при CIN II (5 из 10) и CIN III (4 из 8) в отличие от 1-й группы (3 из 4) и (2 из 3).

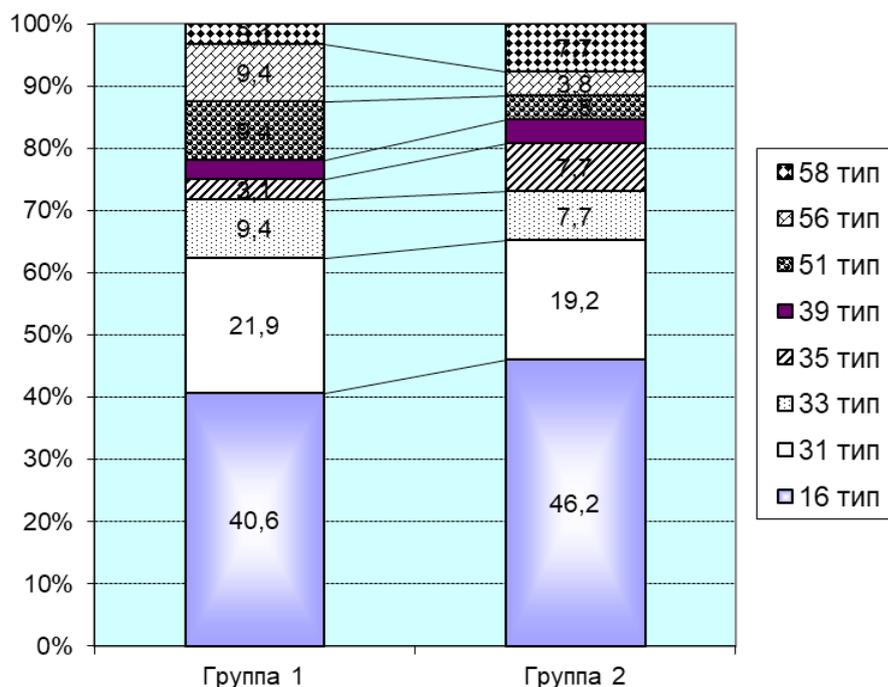


Рис. Структура выделенных типов ВПЧ в группах пациенток (в % от общего числа выделенных типов).

Таблица 2

## Качественная характеристика типов ВПЧ при CIN в зависимости от тяжести поражения (число случаев)

Тип ВПЧ	1-я группа (n=23)			2-я группа (n=26)		
	CINI (n=16)	CINII (n=4)	CINIII (n=3)	CINI (n=8)	CINII (n=10)	CINIII (n=8)
6	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
16	8	3	2	3	5	4

Продолжение таблицы 2

18	0	0	0	0	0	0
31	5	1	1	1	2	2
33	0	2	1	0	1	1
35	1	0	0	2	0	0
39	1	0	0	1	0	0
51	3	0	0	1	0	0
52	0	0	0	0	0	0
56	3	0	0	0	0	1
58	0	1	0	0	2	0
59	0	0	0	0	0	0
Различия статистически не значимы, $p > 0,05$						

Проведен анализ вирусной нагрузки ВПЧ в двух группах пациенток в начале исследования (табл. 3). У пациенток с высокой вирусной

нагрузкой ВПЧ (выше порога прогрессии) повышается риск персистенции в сравнении со 2 группой ( $p=0,07$ ).

Таблица 3

Распределение уровня вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN

Вирусная нагрузка	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=26)
Ниже порога клинической значимости (менее 103 копий)	4	7
Выше порога клинической значимости (от 103 до 105 копий)	13	19
Выше порога прогрессии (более 105 копий)	6	0
$2I=5,57; p=0,07$		

Сочетанная с ВПЧ инфекция (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* более  $10^4$  КОЕ/мл), выявленная в начале исследования, доминировала в 1-й группе, что, вероятно, можно рассматривать как фактор, влияющий на персистенцию. Выявление сопутствующей *Chlamydia trachomatis* до лечения обнаружено в 25% случаев обследованных женщин в 1-й группе в отличие от 2-й группы (0%)  $\phi=1,745$ ,  $p < 0,05$ ). Детекция *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* более  $10^4$  КОЕ/мл в группах не имела статистически значимых различий.

На следующем этапе исследования проводилась оценка рецидивирования CIN после лечения. В целом, среди пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN рецидив отмечен в 6/12,2% случаев, исключительно в 1-й группе пациенток (26%), тогда как во второй группе рецидивов не было ( $\phi=2,16$ ;  $p < 0,05$ ) (примечание:  $\phi$  – величина угла  $\phi$ , метод углового преобразования Фишера). В 1-й группе рецидиви-

рующая CIN I была отмечена у 3, CIN II – у 2, CIN III – у 1 пациентки. Все пациентки с рецидивирующим течением CIN были старше 26 лет, а с CIN II–III – старше 36 лет. У 4 пациенток из 6 был выявлен ВПЧ 16 до лечения и в 2 случаях через 12 месяцев. Вирусная нагрузка во всех случаях была выше порога клинической значимости (более  $10^3$  копий) как до лечения, так и после 12 месяцев. Рецидив возник у 4 пациенток с исходным количеством типов ВПЧ  $\geq 2$ . Среди них ВПЧ был обнаружен в следующих сочетаниях: 31+33; 16+33; 16+31+39; 16+33+59, изменения через 12 месяцев – 33; 16+33+39; 31+39 и 31+59 соответственно. Это указывает на роль сочетанной ПВИ и вирусной нагрузки ВПЧ в рецидивировании CIN. Предварительные данные нуждаются в продолжении исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы персистенции ВПЧ-инфекции до сих пор недостаточно хорошо изучены [14], и на се-

годняшний день активно ведутся поиски маркеров персистенции ПВИ. Опубликованы разноречивые данные относительно зависимости персистенции ВПЧ от возраста. Так, по данным одних авторов [7, 8], отмечается склонность к персистенции в группе женщин старшего возраста, тогда как по данным других [6], персистенция чаще встречается в более молодом возрасте (моложе 35 лет). В настоящее время вирусная нагрузка рассматривается как маркер персистенции заболевания. Многие авторы считают, что пациентки с низкой вирусной нагрузкой менее склонны к длительному течению инфекции [12, 15, 16], эти данные совпадают с нашими результатами. Проведенные исследования микрофлоры цервикального канала показали, что персистирующая форма ВПЧ-инфекции достоверно чаще протекает на фоне инфекций, передаваемых половым путём, и условно-патогенных микроорганизмов, чем у больных с транзитным течением. Так, по данным Vriend H. J. [17], заражение *Chlamydia trachomatis* повышает риск заражения ВПЧ канцерогенных типов и может усилить персистенцию некоторых типов ВПЧ. Данный факт подтверждается в нашем исследовании. Рецидивизирующее течение CIN на фоне персистенции ПВИ, по данным публикаций, составляет 9,3–12%, установленное в нашем исследовании согласуется с данными литературы [9–13].

#### ВЫВОДЫ

1. У пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, частота сочетанной ВПЧ-инфекции (2 и более типов ВПЧ) до лечения установлена в  $24,5 \pm 6,1\%$  случаев при отсутствии статистически значимых различий при CIN в зависимости от персистенции ВПЧ.

2. На основании результатов генотипирования и вирусной нагрузки ВПЧ до лечения установлены особенности CIN, ассоциированной с персистирующей ПВИ: преобладание случаев с вирусной нагрузкой, превышающей порог прогрессии (более  $10^5$  копий), наличие сопутствующей хламидийной инфекции (25%) в отличие от пациенток с CIN без персистенции ВПЧ ( $p < 0,05$ ).

3. Среди пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN рецидивирование CIN наблюдалось в 12,2% случаев, что было отмечено при персистирующей ПВИ (26%,  $p < 0,05$ ) в отличие от группы пациенток без персистенции ВПЧ ( $0,0 \pm 1,9\%$ ). У большинства пациенток исходно до лечения наблюдалась сочетанная ВПЧ-инфекция. Персистирующая ПВИ является фактором риска рецидивирования CIN, что обосновывает ретестирование на ВПЧ после лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:101–107.
2. Tota J.E., Chevarie–Davis M., Richardson L.A., Devries M., Franco E.L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev. Med.* 2011;53 Suppl 1:S12–21. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.08.017.
3. Клинышкова Т., Каратюк Т., Турчанинов Д. Факторы риска развития предрака шейки матки. *Врач*. 2012;11:56–58.
4. Datta P., Bhatla N., Pandey R.M., Dar L., Patro A.R., Vasisht S., Kriplani A., Singh N. Type-specific incidence and persistence of HPV infection among young women: a prospective study in North India. *J. Infect. Dis.* 2002;186(4):462–469. doi:10.7314/apjcp.2012.13.3.1019.
5. Giuliano A.R., Harris R., Sedjo R.L., Baldwin S., Roe D., Papenfuss M.R., Abrahamsen M., Inserra P., Olvera S., Hatch K. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J. Infect. Dis.* 2002;186(4):462–469. doi:10.1086/341782.
6. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., Prado J.M., Rousseau M.C., Désy M., Rohan T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 1999;180(5):1415–1423. doi: 10.1086/315086.
7. Goodman M.T., Shvetsov Y.B., McDuffie K., Wilkens L.R., Zhu X., Thompson P.J., Ning L., Killeen J., Kamemoto L., Hernandez B.Y. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii human papillomavirus cohort study. *Cancer Res.* 2008;68(21):8813–8824. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1380.
8. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H., Liaw K.L., Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007;16(4):709–715. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0846.
9. Mariani L., Sandri M.T., Preti M., Origoni M., Costa S., Cristoforoni P., Bottari F., Sideri M. HPV-Testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions. *J. Cancer.* 2016;7(1):107–114. doi: 10.7150/jca.13503.
10. Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A., Ilina R., Secoşan C., Horhat F., Mazilu O. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg.* 2016;16(1):70. doi:10.1186/s12893-016-0185-7.

11. De Vivar A.D., Dawlett M., Wang J.P., Jack A., Gong Y., Staerkel G., Guo M. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015;139(2):219–224. doi: 10.5858/arpa.2013-0291-OA.
12. Chang Y., Duan Y. [Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(47):3751–3754.
13. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Никитина Е.Г. Вирус-ассоциированный и вирус-негативный рак шейки матки: клинические особенности. *Проблемы здоровья и экологии.* 2010;1:62–64.
14. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskeva E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J.K., Bennett P.R., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep.* 2015;5:16865. doi: 10.1038/srep16865.
15. Ryu A., Nam K., Chung S., Kim J., Lee H., Koh E., Bae D. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2010;21(2):87–92. doi: 10.3802/jgo.2010.21.2.87.
16. Rodriguez-Manfredi A., Alonso I., del Pino M., Fusté P., Torné A., Ordi J. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol. Oncol.* 2013;128(2):271–276. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.020.
17. Vriend H.J., Bogaards J.A., van Bergen J.E., Brink A.A., van den Broek I.V., Hoebe C.J., King A.J., van der Sande M.A., Wolfs P.F., de Melker H.E. Medical Microbiological Laboratories and the CSIgroup. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med.* 2015;4(10):1589–1598. doi: 10.1002/cam4.496.
18. Risk factors for precancer of the cervix uteri. *Vrach.* 2012;11:56–58. (In Russ).
19. Datta P., Bhatla N., Pandey R.M., Dar L., Patro A.R., Vasisht S., Kriplani A., Singh N. Type-specific incidence and persistence of HPV infection among young women: a prospective study in North India. *J. Infect. Dis.* 2002;186(4):462–469. doi:10.7314/apjcp.2012.13.3.1019.
20. Giuliano A.R., Harris R., Sedjo R.L., Baldwin S., Roe D., Papenfuss M.R., Abrahamsen M., Inserra P., Olvera S., Hatch K. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J. Infect. Dis.* 2002;186(4):462–469. doi:10.1086/341782.
21. Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., Prado J.M., Rousseau M.C., Désy M., Rohan T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 1999;180(5):1415–1423. doi: 10.1086/315086.
22. Goodman M.T., Shvetsov Y.B., McDuffie K., Wilkens L.R., Zhu X., Thompson P.J., Ning L., Killeen J., Kamemoto L., Hernandez B.Y. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii human papillomavirus cohort study. *Cancer Res.* 2008;68(21):8813–8824. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1380.
23. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H., Liaw K.L., Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007;16(4):709–715. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0846.
24. Mariani L., Sandri M.T., Preti M., Origoni M., Costa S., Cristoforoni P., Bottari F., Sideri M. HPV-Testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions. *J. Cancer.* 2016;7(1):107–114. doi: 10.7150/jca.13503.
25. Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A., Ilina R., Secoşan C., Horhat F., Mazilu O. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg.* 2016;16(1):70. doi:10.1186/s12893-016-0185-7.
26. De Vivar A.D., Dawlett M., Wang J.P., Jack A., Gong Y., Staerkel G., Guo M. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015;139(2):219–224. doi: 10.5858/arpa.2013-0291-OA.
27. Chang Y., Duan Y. [Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial

## REFERENCES

1. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Papillomavirus infection: from early diagnosis to rational therapy. *Akusherstvo i ginekologija.* 2013;2:101–107. (In Russ).
2. Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A., Devries M., Franco E.L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev. Med.* 2011;53 Suppl 1:S12–21. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.08.017.
3. Klinyshkova T., Karatyuk T., Turchaninov D.

neoplasia after loop electrosurgical excision procedure]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(47):3751–3754.

13. Churksaeva O.N., Kolomiets L.A., Vidyayeva I.G., Urazova L.N., Nikitina E.G. Virus-associated and virus-negative cervical carcinoma: clinical features. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2010;1:62–64. (In Russ).

14. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskevaidis E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J.K., Bennett P.R., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep.* 2015;5:16865. doi: 10.1038/srep16865.

15. Ryu A., Nam K., Chung S., Kim J., Lee H., Koh E., Bae D. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure

in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J. Gynecol. Onco.* 2010;21(2):87–92. doi: 10.3802/jgo.2010.21.2.87.

16. Rodriguez–Manfredi A., Alonso I., del Pino M., Fusté P., Torné A., Ordi J. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol. Oncol.* 2013;128(2):271–276. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.020.

17. Vriend H.J., Bogaards J.A., van Bergen J.E., Brink A.A., van den Broek I.V., Hoebe C.J., King A.J., van der Sande M.A., Wolffs P.F., de Melker H.E. Medical Microbiological Laboratories and the CSIGroup. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med.* 2015;4(10):1589–1598. doi: 10.1002/cam4.496.

УДК: 618.145-007.415: 612.017.1

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЯХ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Красильникова А. К., Абдуллаева Л. Х., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Анциферова Ю. С.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Красильникова Ангелина Ксенофонтовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: [brasilia71@mail.ru](mailto:brasilia71@mail.ru)

**For correspondence:** Angelina K. Krasilnikova, PhD, researcher of the department of obstetrics and gynecology, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: [brasilia71@mail.ru](mailto:brasilia71@mail.ru)

### Information about authors:

Krasilnikova A. K., <http://orcid.org/0000-0001-7839-3893>

Abdullaeva L. H., <http://orcid.org/0000-0001-9730-3355>

Malyshkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Sotnikova N. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-0608-0692>

Antsiferova Yu. S., <http://orcid.org/0000-0003-4172-8260>

### РЕЗЮМЕ

При оценке регуляции гуморального иммунного ответа при эндометриозе было установлено, что у пациенток с эндометриозом на системном уровне был усилен синтез IL-4 лимфоцитами и повышено содержание Т-хелперов 2 типа с фенотипом CD4+IL-4+, причем выявленные изменения коррелировали со степенью тяжести эндометриоза. Вне зависимости от степени эндометриоза в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток было увеличено содержание плазматических клеток и повышен уровень В-лимфоцитов, экспрессирующих костимуляторные молекулы CD86. Таким образом, выраженная активация периферических и перитонеальных В-лимфоцитов, обусловленная усиленной продукцией IL-4, а также повышенное содержание антитело-продуцирующих клеток могут вести к развитию аутоиммунных нарушений при эндометриозе.

**Ключевые слова:** эндометриоз, В-лимфоциты, Т-хелперы 2 типа, цитокины, периферическая кровь, перитонеальная жидкость.

## REGULATION OF THE SYSTEMIC AND LOCAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE DURING ENDOMETRIOSIS

Krasilnikova A. K., Abdullaeva L. H., Malyshkina A. I., Sotnikova N. Yu., Antsiferova Yu. S.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

Estimation of the humoral immune response regulation during endometriosis was shown that the synthesis of IL-4 by lymphocytes and the amount of Th2 cells with phenotype CD4+IL-4+ were increased at the systemic level in patients with endometriosis and these changes were correlated with the endometriosis degree. Independently on the endometriosis severity in the peripheral blood and peritoneal fluid of patients the elevated amount of plasma cells and high level of B-lymphocytes, expressing of costimulatory molecules CD86, were seen. Thus, increased activation of peripheral and peritoneal B-lymphocytes due to high IL-4 production and increased amount of antibodies-producing cells may lead to the development of autoimmune impairments during endometriosis.

**Key words:** endometriosis, B-lymphocytes, T-helpers of 2 type, cytokines, peripheral blood, peritoneal fluid.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. По данным разных авторов, эндометриоз диагностируется у 5–10% всех женщин репродуктивного возраста [1] и у 30–60% женщин с бесплодием [2]. Патогенез эндометриоза, несмотря на интенсивные исследования, до сих пор до конца не установлен. В последние годы широкое распространение по-

лучила гипотеза об аутоиммунной природе этого заболевания [3]. В пользу этой гипотезы свидетельствует наличие семейной предрасположенности к развитию заболевания и высокая частота сочетаемости с другими аутоиммунными заболеваниями [3]. У пациенток с эндометриозом отмечается повышенная продукция как органо-неспецифических, так и органо-специфических аутоантител,

способных реагировать с различными аутоантигенами, в том числе и с эндометриальными, что, по мнению многих авторов, может играть важную роль в формировании очагов эндометриоза [4]. С другой стороны, аутоиммунные изменения могут приводить к нарушению репродуктивной функции женщин с эндометриозом, поскольку аутоиммунные механизмы участвуют в повреждении различных тканей и органов репродуктивной системы, приводя к развитию бесплодия [4]. Однако молекулярно-клеточные механизмы формирования аутоиммунных нарушений при эндометриозе изучены недостаточно. Имеются лишь единичные работы, посвященные оценке системной и локальной продукции при эндометриозе цитокинов Т-хелперов 2 типа (Th2), таких как интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-5 (IL-5), индуцирующих гуморальные иммунные реакции [5]. Кроме того, в литературе практически нет данных, характеризующих активацию В-лимфоцитов, являющихся основными эффекторными клетками гуморального иммунного ответа, а также плазматических клеток, продуцирующих антитела, у пациенток с эндометриозом. В связи с этим целью нашего исследования было установить особенности синтеза IL-4 и IL-5 в популяции лимфоцитов, содержания Th2 клеток (CD4+IL-4+, CD4+IL-5+), а также уровня активированных В-лимфоцитов (CD20+CD86+) и плазматических клеток (CD19+CD38+CD20-) на системном и локальном уровнях у пациенток с эндометриозом различной степени тяжести для уточнения механизмов регуляции гуморального иммунного ответа при данном гинекологическом заболевании.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе эндоскопического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всего было обследовано 110 пациенток, поступивших на оперативное лечение по поводу бесплодия. Всем пациенткам была произведена лапароскопия с деструкцией очагов. В ходе лапароскопии у 85 женщин был диагностирован эндометриоз I–II степени, у 25 женщин – эндометриоз 3–4 степени по классификации ASF. В контрольную группу вошли 33 здоровые фертильные женщины, которые поступили на хирургическую стерилизацию по социальным показаниям. Все обследованные женщины дали согласие на обработку их персональных данных и на забор крови и перитонеальной жидкости для исследования.

Обследование проводилось однократно при поступлении в стационар. Материалом для ис-

следования служила гепаринизированная периферическая венозная кровь и перитонеальная жидкость. Популяцию мононуклеарных клеток (МНК) крови и перитонеальной жидкости получали стандартным методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина. Методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител в лимфоцитарном гейте определяли относительное содержание Т-хелперов 2 типа, имеющих фенотип CD4+IL-4+ и CD4+IL-5+, в гейте CD20+ лимфоцитов оценивали относительное содержание CD86+ клеток (активированные В-лимфоциты), в гейте CD19+ лимфоцитов определяли относительное содержание CD38+CD20- клеток (плазматические клетки, продуцирующие антитела). Процедуру окрашивания и фиксации клеток антителами проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика. При оценке внутриклеточной продукции цитокинов лимфоцитами предварительно проводили процедуру фиксации и пермебиализации клеточной мембраны с использованием набора Fixative Solution IOTest®3 10x Concentrate (Beckman Coulter, USA). Кроме того, проводили количественную оценку экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 периферическими и перитонеальными лимфоцитами методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Предварительно получали чистую фракцию лимфоцитов из популяции МНК крови и перитонеальной жидкости, используя негативную магнитную сепарацию с помощью магнитных частиц, конъюгированных с анти-CD14 антителами (Dynabeads® CD14, Invitrogen by Life Technologies AS, Oslo, Norway). Из полученной популяции лимфоцитов с фенотипом CD45+CD14- выделяли тотальную рибонуклеиновую кислоту (РНК) и переводили ее в комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК). Уровень экспрессии лимфоцитами мРНК IL-4, IL-5 и β2-микроглобулина (гена домашнего хозяйства) определяли с помощью наборов реагентов производства закрытого акционерного общества «Синтол» (Москва, Россия). Полученные результаты представлены как нормализованное относительно уровня β2-микроглобулина количество копий пар нуклеотидов специфического гена х 103/мкл.

Статистический анализ данных осуществлялся по общепринятым методам вариационной статистики с оценкой достоверности различий между показателями независимых выборок по параметрическому t-критерию Стьюдента для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, и по непараметрическому критерию Манна–Уитни для выборок с ненормальным распределением данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных пациенток не различался в группах и колебался от 24 до 36 лет. Репродуктивная функция была реализована у 100% женщин контрольной группы. У всех пациенток с эндометриозом на момент обследования было диагностировано бесплодие, при этом первичное бесплодие отмечалось у 50% женщин с эндометриозом 1–2 степени и у 75% женщин с эндометриозом 3–4 степени. Вторичное бесплодие было отмечено в 50% и в 25% случаев соответственно в группах. Анализ данных иммунологического обследования показал, что у пациенток с эндоме-

триозом 1–2 степени была достоверно повышена экспрессия лимфоцитами крови мРНК IL-4 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В группе женщин с распространенным эндометриозом также был усилен синтез лимфоцитами IL-4, причем в этой группе экспрессия мРНК IL-4 превышала аналогичный параметр как в контрольной группе, так и в группе женщин с эндометриозом 1–2 степени ( $p < 0,01$  в обоих случаях) (табл. 1). Достоверных отличий в экспрессии IL-4 перитонеальными лимфоцитами и IL-5 лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе нами выявлено не было.

Таблица 1

Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 лимфоцитами периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

Показатель, нормализованное количество копий пар нуклеотидов $\times 10^3$ /мкл	Контрольная группа (n=8)	Эндометриоз 1–2 степени (n=21)	Эндометриоз 3–4 степени (n=9)
Периферическая кровь			
мРНК IL-4	0 (0–0,11)	0,01 <sup>x</sup> (0,01–0,18)	0,57 <sup>xx yy</sup> (0,594–1,827)
мРНК IL-5	1,18 (0,31–1,55)	0,48 (0,06–4,67)	0,13 (0,08–0,88)
Перитонеальная жидкость			
мРНК IL-4	0,31 (0,14–3,01)	0,40 (0,23–1,87)	0,94 (0,39–1,66)
мРНК IL-5	2,11 (0,44–3,49)	0,06 (0,02–3,59)	0,18 (0,03–0,42)

**Примечание:** данные представлены в виде медиан, в скобках указаны, соответственно, нижняя и верхняя границы 95%-го доверительного интервала для медиан; <sup>x</sup> – различия по сравнению с контрольной группой статистически достоверны ( $x - p < 0,05$ ,  $xx - p < 0,01$ ); <sup>y</sup> – различия по сравнению с эндометриозом 1–2 стадии статистически достоверны ( $yy - p < 0,01$ ).

Уровень Th2 лимфоцитов с фенотипом CD4+IL-4+ и CD4+IL-5+ был повышен в крови пациенток с «малыми» формами эндометриоза по сравнению с женщинами контрольной группы ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  соответственно) (табл. 2). У пациенток с эндометриозом 3–4 степени было выявлено повышенное как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой женщин с эндометриозом 1–2 степени содержание

CD4+IL-4+ лимфоцитов в крови ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  соответственно) и в перитонеальной жидкости ( $p < 0,01$  в обоих случаях) (табл. 2). У всех пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени его тяжести как в крови, так и в перитонеальной жидкости отмечалось повышенное содержание CD20+CD86+ лимфоцитов и плазматических CD19+CD38+CD20- клеток по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин (табл. 2).

Таблица 2

Содержание Т-хелперов 2 типа, активированных В-лимфоцитов и регуляторных В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

Показатель, %	Контрольная группа (n=33)	Эндометриоз 1–2 степени (n=85)	Эндометриоз 3–4 степени (n=25)
Периферическая кровь			
CD4+IL-4+	2,21 $\pm$ 0,16	3,32 $\pm$ 0,20 <sup>xxx</sup>	4,86 $\pm$ 0,66 <sup>xxx y</sup>

CD4+IL-5+	1,97±0,22	2,64±0,19 <sup>x</sup>	2,5±0,54
CD20+CD86+	11,00±1,11	17,67±1,42 <sup>xxx</sup>	18,66±2,23 <sup>xx</sup>
CD19+CD38+CD20-	2,13±0,45	5,43±1,04 <sup>xx</sup>	5,04±1,21 <sup>x</sup>
Перитонеальная жидкость			
CD4+IL-4+	3,11±0,46	3,06±0,51	5,67±0,67 <sup>xxyy</sup>
CD4+IL-5+	1,86±0,57	2,50±0,30	2,69±0,39
CD20+CD86+	15,050,93	25,52±1,84 <sup>xxx</sup>	25,54±2,06 <sup>xxx</sup>
CD19+CD38+CD20-	1,83±0,32	6,56±0,73 <sup>xxx</sup>	7,06±1,26 <sup>xxx</sup>

**Примечание:** данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического; <sup>x</sup> – различия по сравнению с контрольной группой статистически достоверны ( $x - p < 0,05$ ,  $xx - p < 0,01$ ); <sup>y</sup> – различия по сравнению с эндометриозом 1–2 стадии статистически достоверны ( $yy - p < 0,01$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при эндометриозе на системном и локальном уровнях, по нашим данным, была усилена активность Т-хелперов 2 типа за счет повышенного синтеза и продукции IL-4, а также отмечалось увеличение количества активированных CD86-позитивных В-лимфоцитов и пула плазматических клеток, продуцирующих антитела, в крови и перитонеальной жидкости. Как известно, экспрессия костимуляторных CD86 молекул на поверхности В-лимфоцитами индуцируется активированными Т-лимфоцитами и является необходимым условием для продукции поликлональных антител [6]. Поэтому выявленные нами изменения в содержании CD86+ В-лимфоцитов и плазматических клеток, по-видимому, являются следствием сдвига баланса регуляции иммунного ответа в сторону Th2 типа у пациенток с эндометриозом. Наиболее значительные изменения были выявлены нами при изучении синтеза и продукции периферическими лимфоцитами пациенток с эндометриозом IL-4. Как известно, этот цитокин продуцируется Th2-клетками, способствует пролиферации и дифференцировке В-клеток, индуцирует их созревание, а также ингибирует развитие клеточного иммунного ответа по Th1 типу [7]. Все это определяет важную роль IL-4 в патогенезе целого ряда аутоиммунных патологий [8]. По-видимому, аутоиммунные нарушения при эндометриозе в значительной степени определяются усиленной продукцией IL-4. Следует отметить, что изменения синтеза и продукции IL-4 усиливались пропорционально степени распространенности эндометриоза, что подтверждает наше предположение об участии этого цитокина в механизмах роста эндометриоидных гетеротопий. В то же время при «малых» формах эндометриоза в периферической крови мы отмечали повышенное содержание Т-хелперов,

экспрессирующих внутриклеточно цитокин IL-5. По данным литературы, IL-5 продуцируется Th2 и активированными тучными клетками [9]. Его главные функции – стимуляция дифференцировки эозинофилов и пролиферации В-лимфоцитов [9]. Полученные нами данные позволяют говорить о более выраженной активации гуморального иммунного ответа на системном уровне при эндометриозе 1–2 степени. Ранее нами было показано, что у пациенток с эндометриозом 1–2 степени чаще, чем у женщин с распространенным эндометриозом отмечается выработка аутоантител [10]. По-видимому, данный феномен связан с особенностями развития бесплодия при «малых» формах эндометриоза, когда у пациенток отсутствуют выраженные анатомические нарушения в малом тазу, препятствующие нормальной фертилизации, и на первый план выходят аутоиммунные нарушения.

#### ВЫВОДЫ

1. Суммируя полученные нами данные, можно сделать заключение о том, что при эндометриозе нарушена регуляция гуморального иммунного ответа, что проявляется усилением синтеза IL-4 периферическими лимфоцитами и повышением внутриклеточной экспрессии этого цитокина Т-хелперами крови. Данные изменения прямо пропорциональны степени распространенности эндометриоза.

2. Отличительной характеристикой пациенток с «малыми» формами эндометриоза является высокий уровень периферических Th2 лимфоцитов с фенотипом CD4+IL-5+, только у пациенток с распространенным эндометриозом увеличен пул перитонеальных CD4+IL-4+ клеток.

3. Вне зависимости от степени тяжести эндометриоза на системном и локальном уровне при эндометриозе повышено содержание активиро-

ванных CD20+CD86+ клеток и плазматических клеток.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Greene A.D., Lang S.A., Kendzierski J.A., Sroga-Rios J.M., Herzog T.J., Burns K.A. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*. 2016;152(3):R63–78. doi: 10.1530/REP-16-0052.
2. Fadhlou A., Bouquet de la Jolinière J., Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? *Front. Surg.* 2014;1:24. doi: 10.3389/fsurg.2014.00024.
3. Barrier B.F. Immunology of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(2):397–402. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7c33.
4. Carp H.J., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J. Autoimmun.* 2012;38(2–3):J266–274. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.016.
5. Шаалали Ю.С., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И. Влияние препарата пентоксифиллин на продукцию цитокинов Th2-типа у женщин с бесплодием, обусловленным малыми формами наружного генитального эндометриоза. Цитокины и воспаление. 2009;8(3):54–58.
6. Chaplin J.W., Kasahara S., Clark E.A., Ledbetter J.A. Anti-CD180 (RP105) activates B cells to rapidly produce polyclonal Ig via a T cell and MyD88-independent pathway. *J. Immunol.* 2011;187(8):4199–4209. doi: 10.4049/jimmunol.1100198.
7. Vazquez M.I., Catalan-Dibene J., Zlotnik A. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment. *Cytokine*. 2015;74(2):318–326. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.007.
8. Mabey T., Honsawek S., Tanavalee A., Yuktanandana P., Wilairatana V., Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016;21(7):639–644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907.
9. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14–24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
10. Абдуллаева Л.Х., Малышкина А.И., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Особенности продукции аутоантител на системном и локальном уровнях при эндометриозе. IX международный конгресс по репродуктивной медицине; Январь 20–23, 2015; Москва. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs15.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs15.pdf). Ссылка активна на 03.02.2017.

[www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs15.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs15.pdf). Ссылка активна на 03.02.2017.

#### REFERENCES

1. Greene A.D., Lang S.A., Kendzierski J.A., Sroga-Rios J.M., Herzog T.J., Burns K.A. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*. 2016;152(3):R63–78. doi: 10.1530/REP-16-0052.
2. Fadhlou A., Bouquet de la Jolinière J., Feki A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? *Front. Surg.* 2014;1:24. doi: 10.3389/fsurg.2014.00024.
3. Barrier B.F. Immunology of Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(2):397–402. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7c33.
4. Carp H.J., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J. Autoimmun.* 2012;38(2–3):J266–274. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.016.
5. Shaalali Yu.S., Antsiferova Yu.S., Malyshkina A.I. Effect of pentoxifylline on Th2 cytokine production in women with infertility associated with minimal endometriosis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2009;8(3):54–58. (in Russ).
6. Chaplin J.W., Kasahara S., Clark E.A., Ledbetter J.A. Anti-CD180 (RP105) activates B cells to rapidly produce polyclonal Ig via a T cell and MyD88-independent pathway. *J. Immunol.* 2011;187(8):4199–4209. doi: 10.4049/jimmunol.1100198.
7. Vazquez M.I., Catalan-Dibene J., Zlotnik A. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment. *Cytokine*. 2015;74(2):318–326. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.007.
8. Mabey T., Honsawek S., Tanavalee A., Yuktanandana P., Wilairatana V., Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016;21(7):639–644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907.
9. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14–24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
10. Abdullaeva L.Kh., Malyshkina A.I., Antsiferova Yu.S., Krasil'nikova A.K. Osobennosti produktsii autoantitel na sistemnom i lokal'nom urovnyakh pri endometrioze. IX mezhdunarodnyi kongress po reproduktivnoi meditsine; Yanvar' 20–23, 2015; Moskva. Dostupno po: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs15.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs15.pdf). Ssylka aktivna na 03.02.2017. (in Russ).

УДК: 618.36.-008.64. 577.11

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПЛАЦЕНТЕ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Смолянинов Г. В., Григорянц А. А., Ерджанян Л. Л., Дегтярева А. С.,  
Никашина А. А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, 344012,  
г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, Россия

**Для корреспонденции:** Крукиер Ирина Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела  
медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России,  
E-mail: biochem@rniiap.ru

**For correspondence:** Irina I. Krukier, Dr. sci. biol., leading researcher of the department of biomedical problems in obstetrics,  
gynecology and pediatrics, Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, E-mail: biochem@rniiap.ru

### Information about authors:

Krukier I. I., <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Avrutskaya V. V., <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Smolyaninov G. V., <https://orcid.org/0000-0003-4145-4255>

Grigoryants A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Erdzhanian L. L., <https://orcid.org/0000-0003-1821-0850>

Degtyareva A. S., <https://orcid.org/0000-0003-4780-2222>

Nikashina A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8099-9093>

### РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 1 типа является крайне неблагоприятным состоянием как для матери, так и для плода и приводит к тяжелым последствиям в гестационном периоде. Продукция цитокинов, осуществляемая многими органами и тканями, может изменяться при физиологической и осложненной беременности. В связи с этим целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов у женщин с физиологической беременностью и осложненной сахарным диабетом I типа.

Обследованы 78 беременных, составившие 2 группы: контрольную (35) и основную (43). Материалом исследования служили сыворотка крови, взятая накануне родов и в 1 период родов, и плацента, взятая сразу после родов, в которых определяли уровень цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ); трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ )).

Представлены данные продукции ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$  и ИЛ-1 $\beta$  при физиологической и беременности, осложненной сахарным диабетом 1 типа. Анализ цитокинпродуцирующей функции плаценты может играть важную роль в становлении органа. Изучение же системной продукции цитокинов может привести к развитию синдрома эндотелиальной дисфункции, который лежит в основе большинства осложнений беременности.

Методы диагностики и лечения сахарного диабета 1 типа позволяют уделять своевременное внимание данной проблеме, являющейся одной из основных причин перинатальной и детской заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** физиологическая беременность, сахарный диабет 1 типа, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 1 $\beta$ .

## DYNAMICS OF CYTOKINES IN THE SERUM AND PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Krukier I. I., Avrutskaya V. V., Smolyaninov G. V., Grigoryants A. A., Erdzhanian L. L., Degtyareva A. S., Nikashina A. A.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

### SUMMARY

Type 1 diabetes is an extremely unfavorable condition for both the mother and the fetus and lead to serious consequences in the gestation period. Cytokine production by organs and tissues can be changed in physiological and complicated pregnancy. In this context, the aim of the work was to study the production of cytokines in serum and placenta in women with physiological pregnancy and complicated by type 1 diabetes.

The study included 78 pregnant women, amounting to 2 groups: physiological (control, n=35) and complicated by type 1 diabetes (main, n=43). The material of the study served as blood serum, taken before labor, and at 1 stage of labor, and placenta, taken immediately after the birth.

The data represent of production of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) at physiological and pregnancy complicated by type 1 diabetes. Cytokine production by organs and tissues can vary in different physiological and pathological conditions. The study of cytokine function of the placenta may play an important role in the formation of the organ, and the study of systemic

production of cytokines – the development of a syndrome of endothelial dysfunction, which is the basis of most pregnancy complications.

Methods of diagnosis and treatment of diabetes mellitus type 1 allow for timely pay attention to this problem, which is a major cause of perinatal and child morbidity.

**Key words:** physiological pregnancy, types 1 diabetes, transforming growth factor  $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$ .

Одной из центральных проблем современного акушерства является регуляция родовой деятельности. До сих пор нет надежных и в то же время абсолютно безвредных способов профилактики и лечения разнообразных форм аномалий родовой деятельности. В то же время механизмы регуляции родовой деятельности имеют многоуровневый характер. Повреждение одного из них приводит к глубоким нарушениям родового акта. Существенное место среди причин, осложняющих нормальное течение беременности и родов, а также определяющих уровень заболеваемости матери и ребенка, занимают заболевания беременных, в том числе сахарный диабет. Данная патология для матери и плода является крайне неблагоприятным состоянием и приводит в дальнейшем к тяжелым последствиям в гестационном периоде [1]. В настоящее время большое внимание уделяется давности заболевания, времени его возникновения, наличию и выраженности сосудистых изменений, а также степени тяжести сахарного диабета и состоянию компенсации.

В последние годы интенсивно обсуждаются различные аспекты участия цитокинов в регуляции беременности и родов [2, 3]. Представители этого класса низкомолекулярных белков образуют единую структурно-функциональную систему и продуцируются клетками в ответ на различные факторы [1, 4]. Продукция цитокинов может изменяться при различных физиологических и патологических состояниях и осуществляться многими органами и тканями. Цитокины принимают участие в дифференцировке, межклеточных и межсистемных взаимодействиях, функциональной активности клеток. Этим определяется их существенная роль и в других процессах регуляции. В период гестации, в течение которого появляется новый орган – плацента, ответственная за пролонгирование беременности и развитие внутриутробного плода, имеет место значительная модификация цитокиновой продукции [5].

Провоспалительные цитокины, которыми являются интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), относятся к числу наиболее важных цитокинов, вырабатываемых плацентой. Известно также, что ФНО- $\alpha$ , в свою очередь, индуцирует синтез ИЛ-1 $\beta$  [6].

Определенный интерес в раннем эмбриогенезе представляет и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), с участием которого происходит перестройка и миграция клеток зародыша. В процессе органогенеза ТФР- $\beta$ , который был выделен из плацентарной ткани и признан местнодействующим фактором, он регулирует пролиферацию, инвазию цитотрофобласта, а также является фактором роста, действующим как ингибитор клеточного роста, отличающийся от других факторов своим иммуноподавляющим эффектом [1].

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов у женщин с беременностью, осложненной сахарным диабетом I типа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 78 беременных в возрасте 20–28 лет, составивших две группы (основную) и (контрольную), которые были поделены по подгруппы: А (сыворотка крови бралась накануне родов) и Б (забор крови осуществлялся в процессе родов). В основную группу вошли 43 женщины с сахарным диабетом I типа. Контрольную группу составили 35 женщин с неосложненным течением беременности и родов, завершившихся рождением здорового доношенного ребенка.

Материалом для исследования служили сыворотка крови, а также ткань плацент, взятая сразу после родов при соблюдении холодового режима. В сыворотке крови и приготовленных на физиологическом растворе 10% экстрактах плацент определяли уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ТФР- $\beta$ , используя иммуноферментные наборы (R&D systems, USA).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft, Inc.). Для оценки статистической значимости использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни содержания цитокинов в сыворотке крови женщин при физиологической беременности и у пациенток с сахарным диабетом I типа отражены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови (нг/мг белка) женщин при физиологической и осложненной сахарным диабетом I типа беременности,  $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	До родов А	После родов Б	До родов А	После родов Б
ИЛ-1 $\beta$	0,57 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,02*	0,48 $\pm$ 0,05	0,5 $\pm$ 0,07**
ТФР- $\beta$	0,21 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,03*	0,32 $\pm$ 0,08*	0,30 $\pm$ 0,01
ФНО- $\alpha$	1,96 $\pm$ 0,15	2,6 $\pm$ 0,11	3,01 $\pm$ 0,17*	4,8 $\pm$ 0,28**

**Примечание:** \* – достоверность отличий относительно показателей в подгруппе А и Б при физиологической беременности; • – достоверность отличий до родов относительно показателей при физиологической беременности; \*\* – достоверность отличий после родов относительно показателей при физиологической беременности.

В таблице 2 изложены показатели содержания цитокинов в плаценте женщин, беременность которых протекала физиологически, а также в

плаценте исследуемых с осложненной сахарным диабетом I типа беременностью.

Таблица 2

Содержание цитокинов в плаценте (нг/мг белка) женщин при физиологической и осложненной сахарным диабетом I типа беременности,  $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
ИЛ-1 $\beta$	1,31 $\pm$ 0,11	2,34 $\pm$ 0,22*
ТФР- $\beta$	0,78 $\pm$ 0,05	2,01 $\pm$ 0,17*
ФНО- $\alpha$	12,0 $\pm$ 0,59	35,5 $\pm$ 1,6*

**Примечание:** \* – достоверность отличий относительно показателей при физиологической беременности.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о том, что при физиологически протекающей беременности значительно увеличивался уровень интерлейкина ИЛ-1 $\beta$  после родов (на 69%) по сравнению с величинами до родов ( $p < 0,01$ ), также незначительно увеличивался уровень ФНО- $\alpha$  (на 32%) между подгруппами (А и Б) в этой группе.

Что касается осложненной сахарным диабетом беременности, то наибольшие изменения наблюдались для ФНО- $\alpha$ , как накануне родов его уровень увеличивался на 53,5% ( $p < 0,01$ ), так и после родов (на 84%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля. Значительно также повышался накануне родов и уровень ТФР- $\beta$  (на 52%,  $p < 0,01$ ) и лишь содержание ИЛ-1 $\beta$  после родов в сыворотке крови при сахарном диабете снижалось на 45% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем.

Плацентарная продукция изученных нами цитокинов (табл. 2) при осложненной сахарным диабетом I типа беременности имела свои особенности. Так, наибольшие изменения отмечались

для ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ , их уровень увеличивался в 3 и 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с родами в срок при физиологической гестации. Существенно изменялся и уровень ИЛ-1 $\beta$  в плаценте (он увеличивался на 78%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольными величинами.

Следует отметить, что действие провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , а также ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$  способствует развитию системного воспаления, «окислительного стресса», что, в конечном итоге, может привести к формированию эндотелиальной дисфункции [7, 8].

#### ВЫВОДЫ

1. На организм беременной женщины и плод усиленная продукция изученных нами цитокинов оказывает отрицательное воздействие, что может привести к таким серьезным осложнениям беременности как преждевременные роды или задержка роста плода.

2. Во время беременности такая нарушенная продукция цитокинов может являться ответом на различные воздействия и, очевидно, выступает в

роли регулятора всех основных этапов жизнедеятельности клеток организма, то есть, таким образом, она влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, что может привести к гибели клеток [9].

3. Усугубляет дальнейшее развитие и состояние внутриутробного плода длительное воздействие повреждающих факторов, приводящих в дальнейшем к дезорганизации основных функций, что ведет к развитию необратимых процессов на локальном и системном уровнях.

4. Вышесказанное позволяет заключить, что изучение системной продукции цитокинов в сыворотке крови и плаценте женщин играет важную роль в становлении органа, а также, как указывалось выше, в развитии синдрома эндотелиальной дисфункции, лежащего в основе большинства осложнений беременности, в том числе и при сахарном диабете 1 типа [10]. Своевременные методы диагностики и лечения указанной патологии позволяют уделять значительное внимание данной проблеме, являющейся одной из основных причин перинатальной и детской заболеваемости.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб: Гиппократ; 2012.
2. Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Гуляева Н.В., Онуфриев М.В., Джобавя Э.М., Гехт А.Б. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008;8(6):33–36.
3. Сельков С.А., Павлов О.В. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;LIX(1):122–130.
4. Дегтярева А.С., Крукиер И.И., Нарежная Е.В., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Никашина А.А. Роль цитокинов и агматина в развивающейся плаценте при физиологической и осложненной беременности. Медицинский вестник Юга России. 2013;4:60–64. doi: 10.21886/2219-8075-2013-4-60-64.
5. Staszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr. Rev.* 2005;26(7):877–897. doi: 10.1210/er.2005-0003.
6. Dhar-Mascareño M., Cárcamo J.M., Golde D.W. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human

endothelial cells are inhibited by vitamin C. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;38(10):1311–1322. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.01.017.

7. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Козловский В.И., Балбатун О.А., Пронько Т.П. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты. Гродно; 2006.

8. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И. Развитие окислительного стресса при осложненном течении беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2008;10:17–19.

9. Левкович М.А., Линде В.А., Нефедова Д.Д. Роль про- и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока. Российский иммунологический журнал. 2015;9(3(1)(18)):125–127.

10. Rösen P., Nawroth P.P., King G. Möller W., Tritschler H.J., Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO–MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001;17(3):189–212. doi: 10.1002/dmrr.196.

#### REFERENCES

1. Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukier I.I., Gun'ko V.O., Drukker N.A. Molekuljarnye mehanizmy reguljacji metabolicheskikh processov v placentе pri fiziologicheskii protekajushhej i oslozhnennoj beremennosti. SPb: Gippokrat; 2012. (In Russ).
2. Dobrokhotova Ju. E., Ivanova T.A., Guljaeva N.V., Onufriev M.V., Dzhobava E.M., Gekht A.B. Placental oxidative stress during physiological and abnormal pregnancies. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2008;8(6):33–36. (In Russ).
3. Selkov S.A., Pavlov O.V. The roles of uteroplacental macrophages in reproductive pathologies. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2010;LIX(1):122–130. (In Russ).
4. Degtyareva A.S., Krukier I.I., Narezhnaya E.V., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Nikashina A.A. The role of cytokines and agmatine in the developing placenta with physiological and pregnancy complicated. *Medicinskij vestnik Juga Rossii.* 2013;4:60–64. (In Russ). doi: 10.21886/2219-8075-2013-4-60-64.
5. Staszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr. Rev.* 2005;26(7):877–897. doi: 10.1210/er.2005-0003.
6. Dhar-Mascareño M., Cárcamo J.M., Golde D.W. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human

10.1016/j.freeradbiomed.2005.01.017.

7. Zinchuk V.V., Maksimovich N.A., Kozlovskij V.I., Balbatun O.A., Pron'ko T.P. Disfunkcija jendotelija: fundamental'nye i klinicheskie aspekty. Grodno; 2006. (In Russ).

8. Olempieva Ye. V., Mikashinovich Z.I. Development of oxidative stress in complicated pregnancy. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2008;10:17–19. (In Russ).

9. Levkovich M.A., Linde V.A., Nefedova D.D. The role of pro- and antiinflammatory cytokines and

the polymorphism of their genes in the miscarriage of early pregnancy. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2015;9(3(1)(18)):125–127. (In Russ).

10. Rösen P., Nawroth P.P., King G. Möller W., Tritschler H.J., Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO–MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab. Res. Rev. 2001;17(3):189–212. doi: 10.1002/dmrr.196.

УДК: 618.39-021.3: 571.27

## ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ: РОЛЬ CD16+

Лебедева О. П., Жукова И. О., Ивашова О. Н., Пахомов С. П.

Кафедра акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

**Для корреспонденции:** Лебедева Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
E-mail: safonova2@yandex.ru

**For correspondence:** Olga P. Lebedeva, MD, professor of the department of obstetrics and gynecology, Belgorod National Research University, E-mail: safonova2@yandex.ru

### Information about authors:

Lebedeva O. P., <http://orchid.org/0000-0002-7188-6780>

Zhukova I. O., <http://orchid.org/0000-0002-8393-2852>

Ivashova O. N., <http://orcid.org/0000-0003-1480-2234>

Pakhomov S. P., <http://orcid.org/0000-0001-8113-4788>

### РЕЗЮМЕ

У 22 пациенток с неразвивающейся беременностью, 22 пациенток с самопроизвольным выкидышем и 57 пациенток контрольной группы (медицинский аборт) на сроке 6–10 недель изучена экспрессия мРНК CD16 (FcγRIII). Материалом для исследования являлась ткань эндометрия, полученная при выскабливании полости матки. Выявлено достоверное снижение экспрессии мРНК CD16 (FcγRIII) как у пациенток с неразвивающейся беременностью, так и с самопроизвольными выкидышами ранних сроков. Данные изменения могут играть роль в нарушении баланса Th1/Th2, способствуя прерыванию беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, CD16, Fc-рецептор III, моноциты, макрофаги, натуральные киллеры, эндометрий, местный иммунитет.

### IMMUNE ASPECTS OF EARLY STAGE MISCARRIAGES: THE ROLE OF CD16+

Lebedeva O. P., Zhukova I. O., Ivashova O. N., Pakhomov S. P.

Department of obstetrics and gynecology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

### SUMMARY

22 patients with missed abortion, 22 – with miscarriages and 57 patients from control group were studied in gestational age of 6–10 weeks. Expression of CD16 (FcγRIII) mRNA was studied by quantitative PCR. Significant decrease of CD16 (FcγRIII) mRNA expression was discovered in patients with missed abortion and spontaneous miscarriages compared with control group during early stages of pregnancy. These changes can contribute into disturbance of Th1/Th2 balance, which may lead to miscarriage.

**Key words:** miscarriages, spontaneous abortion, missed abortion, CD16, Fc-receptor III, monocytes, macrophages, natural killers, endometrium, local immunity.

Среди причин невынашивания беременности одно из лидирующих мест занимают воспалительные заболевания [1, 2]. В 20–50% случаев причину самопроизвольного выкидыша установить не удается [3]. Так как отторжение плодного яйца обусловлено иммунными механизмами, их изучение может способствовать более ясному пониманию патогенеза невынашивания беременности ранних сроков. Тем не менее, в настоящее время большинство иммунных механизмов, регулирующих беременность, изучены недостаточно [4].

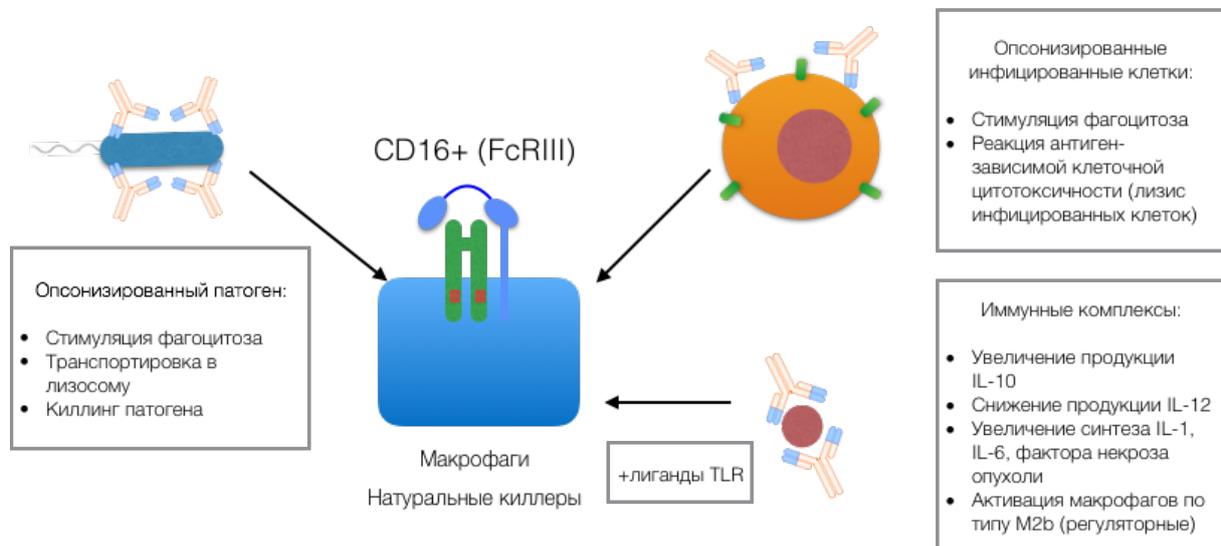
Известно, что клетки врожденного (неспецифического) иммунитета первыми осуществляют распознавание чужеродных микроорганизмов, а также осуществляют презентацию антигенов клеткам адаптивного (приобретенного) иммунитета.

В свою очередь, система адаптивного иммунитета осуществляет регуляцию врожденного иммунитета путем выработки цитокинов (Т-лимфоциты) или продукции антител (В-лимфоциты). Большинство клеток врожденного иммунитета имеет на своей поверхности Fc-рецепторы, распознающие Fc-фрагменты иммуноглобулинов. Киллинг инфицированных клеток нейтрофилами и натуральными киллерами (NK) осуществляется после опсонизации иммуноглобулином G (IgG) – процесс, который носит название антителозависимой клеточной цитотоксичности [5].

Рецептор CD16 (FcγRIII) расположен на натуральных киллерах, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах. Он способен связываться с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (IgG),

который, в свою очередь, связан с антигеном (комплекс антиген-антитело). Это связывание усиливает фагоцитоз, переваривание патогена

в лизосомах, реакции антиген-зависимой цитотоксичности (лизис инфицированных клеток) (рис.) [5].



**Рис. Эффекты активации CD16 (FcγRIII) на натуральных киллерах и макрофагах (по Guilliams W. et al., 2014).**

Целью работы было оценить особенности экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) CD16 (FcγRIII) в эндометрии у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами ранних сроков.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 22 женщины с неразвивающейся беременностью (I группа) и 22 – с самопроизвольными выкидышами (II группа) на сроке 6–10 недель. Контрольную (III) группу составили 57 пациенток, которым был произведен медицинский аборт на том же сроке беременности.

Сбор материала производили с помощью выскабливания полости матки. Полученную ткань эндометрия помещали в консервирующий раствор RNAlater («Ambion», Соединённые Штаты Америки (США)). Выделение РНК и обратную транскрипцию проводили по ранее описанной методике [6]. Экспрессию мРНК CD16 (FcγRIII) определяли

с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно рекомендациям MIQE [7]. Для подбора праймеров генов использовали базу данных нуклеотидов BLAST ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

Для количественной ПЦР в режиме реального времени применяли qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). В качестве генов-нормировщиков были выбраны стабильно экспрессируемые гены – пептидилпролилизомераза А (PPIA) и b-актин. Последовательность праймеров и температура отжига указаны в таблице.

Для амплификации использовали амплификатор «CFX96» («Biorad», США). Полученные результаты выражали в относительных единицах (relative units), вычисляя их по формуле:

$$R = 2^{- (Cq \text{ target} - (Cq \text{ ref1} + Cq \text{ ref2})/2)}$$

где R – нормализованная экспрессия мРНК исследованных генов, Cq target – Cq исследованного гена, Cq ref – Cq генов-нормировщиков [8].

Таблица

**Последовательность праймеров для определения экспрессии мРНК CD16 методом количественной ПЦР**

№ п/п	Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Температура отжига, °C
	CD16	CCAG ACAА ACCT CTCC ACCC	TTTACTCCCAACAAGCCCC	55
	PPIA	CCGC CGAG GAAA ACCG TGTA CT	TGGACAAGATGCCAGGACCCGT	64
	b-актин	CAGG CACC AGGG CGTG ATGG	GATGGAGGGGCCGACTCGT	64

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica 6.0» лицензия № AXXR505C705306FAN12 (Statsoft, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Результаты представляли как медиану (нижний квартиль; верхний квартиль), достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами экспрессия мРНК CD16 в эндометрии была достоверно ниже, чем в группе контроля.

Так, у пациенток с неразвивающейся беременностью экспрессия мРНК CD16 в эндометрии была в 2 раза ниже (837,53 (313,00; 1082,39)), чем у пациенток с прогрессирующей беременностью (1692,57 (1243,34; 2759,13)) ( $p < 0,00001$ ).

У пациенток с самопроизвольными выкидышами экспрессия мРНК CD16 в эндометрии была в 1,6 раза ниже (1077 (510,23; 1541,37)), чем в контрольной группе (1692,57 (1243,34; 2759,13)) ( $p < 0,001$ ).

Различия в экспрессии мРНК CD16 в группе пациенток с неразвивающейся беременностью и в группе с самопроизвольными выкидышами не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По-видимому, основными клетками в эндометрии, экспрессирующими CD16, являются моноциты и макрофаги. Маточные натуральные киллеры, в отличие от натуральных киллеров периферической крови, имеют фенотип CD56+CD16- [9]. Рецептор CD16 на нейтрофилах не обладает сигнальной функцией, так как его структура не содержит цитоплазматической части [10].

Связывание иммунных комплексов с CD16 (FcγRIII) макрофагов значительно усиливает фагоцитоз, перенаправляет связанный антиген в фаголизосомы для переваривания, стимулирует процессинг антигенов [5]. Кроме того, в присутствии липополисахаридов, стимулирующих TLR4, связывание иммунных комплексов, содержащих IgG, с CD16 (FcγRIII) приводит к активации макрофагов по регуляторному типу (M2) [11]. Такие макрофаги способствуют созреванию Th2 клеток, обладают противовоспалительным действием за счет стимуляции выработки IL-10 и угнетения синтеза IL-12 [12]. Ранее в наших исследованиях было выявлено, что экспрессия мРНК TLR4 в эндометрии у пациенток с невынашиванием также снижается [6], что в сочетании со снижением экспрессии CD16

может влиять на дифференцировку регуляторных макрофагов и созревание Th2 лимфоцитов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что снижение экспрессии CD16 в эндометрии у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными выкидышами способствует уменьшению активности фагоцитоза, переваривания патогенов, снижает дифференцировку макрофагов по типу регуляторных (M2). Указанные изменения могут играть значительную роль в невынашивании беременности ранних сроков.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МД-2326.2017.7.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А., Пора Л.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;8(5):15–18.
2. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 2011;95(3):1156–1158. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.061.
3. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H., Akira S., Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*. 2004;303(5663):1529–1531. doi: 10.1126/science.1093616.
4. Айрапетов Д., Ордянец И. Иммуногенетическая причина ранних репродуктивных потерь. *Врач*. 2011;1:39–40.
5. Williams M., Bruhns P., Saey Y., Hammad H., Lambrecht B.N. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(2):94–108. doi: 10.1038/nri3582.
6. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносков М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2015;2:39–43.
7. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.* 2009;55(4):611–622. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
8. Pfaffl M.W. Relative quantification. In: Dorak T. *Real-time PCR*. Munich: International University Line; 2002:63–82.
9. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with

recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum. Reprod.* 2011;26(8):1971–1980. doi: 10.1093/humrep/der164.

10. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

11. Gerber J.S., Mosser D.M. Reversing lipopolysaccharide toxicity by ligating the macrophage Fc gamma receptors. *J. Immunol.* 2001;166(11):6861–6868.

12. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448.

## REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Ozerova R.I., Mandrykina Zh.A., Rora L.S. Some aspects of the etiology and pathogenesis of embryonic depletions in the first trimester of gestation. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2008;8(5):15–18. (In Russ).

2. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil. Steril.* 2011;95(3):1156–1158. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.061.

3. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H., Akira S., Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science.* 2004;303(5663):1529–1531. doi: 10.1126/science.1093616.

4. Airapetov D., Ordiyants I. An immunogenetic reason for early reproductive losses. *Vrach.* 2011;1:39–40. (In Russ).

5. Williams M., Bruhns P., Saeys Y., Hammad H., Lambrecht B.N. The function of Fcγ receptors in

dendritic cells and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(2):94–108. doi: 10.1038/nri3582.

6. Lebedeva O.P., Pakhomov S.P., Ivashova O.N., Starceva N.Yu., Churnosov M.I. Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriage. *Akusherstvo i ginekologija.* 2015;2:39–43. (In Russ).

7. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.* 2009;55(4):611–622. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.

8. Pfaffl M.W. Relative quantification. In: Dorak T. *Real-time PCR.* Munich: International University Line; 2002:63–82.

9. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum. Reprod.* 2011;26(8):1971–1980. doi: 10.1093/humrep/der164.

10. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. (In Russ).

11. Gerber J.S., Mosser D.M. Reversing lipopolysaccharide toxicity by ligating the macrophage Fc gamma receptors. *J. Immunol.* 2001;166(11):6861–6868.

12. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. doi: 10.1038/nri2448.

УДК: 614.2:618.3-06:618.14-005.1

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СТАТИСТИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

**Малышкина А. И., Песикин О. Н., Кулигина М. В.**

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Кулигина Марина Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: Kuliginamv@mail.ru

**For correspondence:** Marina V. Kuligina, MD, leading researcher, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: Kuliginamv@mail.ru

### Information about authors:

Malyshkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Pesikin O. N., <http://orcid.org/0000-0002-3666-5309>

Kuligina M. V., <http://orcid.org/0000-0002-0362-5458>

### РЕЗЮМЕ

Статистический анализ сведений об акушерских кровотечениях, содержащихся в отчетных формах, позволяет оценить их распространенность, динамику и определить направления целевого аудита. Результативность анализа обеспечивается контролем руководителей акушерско-гинекологической службы за достоверностью клинико-статистического учета.

**Ключевые слова:** акушерские кровотечения, клинико-статистический учет.

## METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE STATISTICAL ANALYSIS OF OBSTETRICAL HEMORRHAGES

**Malyshkina A. I., Pesikin O. N., Kuligina M. V.**

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

Statistical analysis of information about obstetric haemorrhages, contained in the reporting forms, allows you to assess their prevalence, dynamics and determine the direction of the target audit. The effectiveness of the analysis is provided by the supervision of obstetrician-gynecological service managers for the reliability of clinical and statistical accounting.

**Key words:** obstetrical hemorrhages, clinical and statistical accounting.

Несмотря на тенденцию к снижению, акушерские кровотечения занимают ведущее место в структуре острой тяжелой материнской заболеваемости и материнской смертности во всем мире, в том числе в России [1–5]. Изучение динамики частоты и структуры акушерских кровотечений на территориальном уровне позволяет оценить эффективность мер по их диагностике и лечению [6].

Оценка ситуации с акушерскими кровотечениями проводится по данным анализа формы государственного статистического наблюдения (далее – ГСН) № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», дополненной в 2012 году вкладывшем «Сведения о регионализации акушерской и перинатальной помощи в родильных домах (отделениях) и перинатальных центрах», в котором в разделе критических акушерских состояний (далее – КАС) выделены кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде.

В связи с вышеизложенным целью исследования явился статистический анализ частоты осложнений родов и послеродового периода акушерскими кровотечениями в Центральном федеральном округе Российской Федерации (далее – ЦФО РФ) с целью разработки мер управляющего воздействия.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно цели исследования был проведен статистический анализ сводных форм государственного статистического наблюдения № 32 ЦФО РФ (за исключением г. Москвы и Московской области) за 2012–2015 гг. Единицей наблюдения явился случай акушерского кровотечения в 2012–2015 гг.

Программа обработки материала включала вычисление интенсивных и экстенсивных показателей. Для статистической обработки результатов исследования в качестве программного обеспечения использовали пакет программ «Microsoft»

(Соединённые Штаты Америки) для персонального компьютера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи при акушерских кровотечениях, к осложнениям родов, послеродового периода (соответственно, подлежащих статистическому учету) следует относить случаи кровопотери более 500 мл во время родов и более

1000 мл во время кесарева сечения, а к случаям, представляющим угрозу для жизни (КАС) – потерю 100% объема циркулирующей крови (далее – ОЦК) в течение 24 часов или 50% ОЦК за 3 часа; кровопотерю со скоростью 150 мл/минуту в течение 20 минут и дольше; одномоментную кровопотерю 1500–2000 мл (25–35% ОЦК)<sup>1</sup>. Изучен ряд показателей, характеризующих ситуацию с акушерскими кровотечениями в ЦФО РФ в 2012–2015 гг. (табл.).

Таблица

Отдельные показатели, характеризующие ситуацию с акушерскими кровотечениями в ЦФО РФ в 2012–2015 гг.

Показатель	2012	2013	2014	2015	Темп прироста/снижения в 2012–2015 гг. (%)
Число родов	215981	213301	212410	214796	-0,5
Кровотечения, осложнившие роды и послеродовый период (ф. № 32, табл. 2211.; стр. 9, 10, 11, 12, 22; гр. 4)					
абсолютное число	4570	4577	4334	4262	-6,7
на 1000 родов	21,2	21,5	20,4	19,8	-6,6
в % от общего числа родов	2,1	2,2	2,0	2,0	-5,0
Преждевременная отслойка плаценты (ф. № 32, табл. 2211.; стр. 12, гр. 4)					
абсолютное число	2016	2136	2075	1949	-3,3
на 1000 родов	9,3	10,1	9,8	9,1	-2,2
в % от общего числа кровотечений	44,1	46,7	47,9	45,7	3,6
Кровотечения в последовом и послеродовом периоде (ф. № 32, табл. 2211, стр. 22, гр. 4)					
абсолютное число	2032	1943	1720	1849	-9,0
на 1000 родов	9,4	9,1	8,1	8,6	-8,5
в % от общего числа кровотечений	44,5	42,5	39,7	43,4	-2,5
Кровотечения при беременности родах и в послеродовом периоде, обусловившие КАС (вкладыш к форме № 32, табл. 100, стр. 7.4, гр. 4)					
абсолютное число	4059	4256	3591	2396	-41,0
на 1000 родов	18,8	20,0	16,9	11,2	-40,4
Отношение числа кровотечений, обусловивших КАС, к числу кровотечений, осложнивших роды и послеродовый период	1:1,1	1:1,1	1:1,2	1:1,8	
Экстирпация и ампутация матки (вкладыш к форме № 32, табл. 100, стр. 8.5, гр. 4)					
абсолютное число	273	290	273	261	-4,4
на 1000 родов	1,26	1,36	1,29	1,22	-3,2

<sup>1</sup> Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Письмо МЗ РФ от 29.05.2016 № 15-4/10/2-3881. – 12 с.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным таблицы, анализ ситуации с акушерскими кровотечениями можно начать с оценки их частоты путем расчета отношения общего количества акушерских кровотечений к общему числу родов. Сравнение показателя за несколько лет позволяет оценить его динамику. Общая частота осложнений родов кровотечениями составила в целом по ЦФО РФ в 2012 году – 21,2 на 1000 родов, в 2013 году – 21,5‰, в 2014 году – 20,4‰, в 2015 году – 19,8‰ (темп снижения, рассчитываемый как отношение разницы показателей в сравниваемые годы к значению показателя в исходной точке временного промежутка, выраженное в процентах – 6,6%). По данным ряда авторов [7, 8], частота осложнений родов акушерскими кровотечениями составляет 2–8%, полученные нами данные свидетельствуют о том, что за анализируемый период их частота в ЦФО РФ составила 2,0–2,2% (табл.).

Далее можно оценить частоту кровотечений, обусловленных преждевременной отслойкой плаценты, путем расчета интенсивного показателя, составившего в 2012 г. – 9,3 на 1000 родов, в 2013 году – 10,1‰, в 2014 году – 9,8‰, в 2015 – 9,1‰, а также их вклад в общее количество кровотечений, осложнивших роды и послеродовый период, путем расчета экстенсивного показателя, составившего 44,1%, 46,7%, 47,9% и 45,7% соответственно. Динамика показателя частоты преждевременной отслойки плаценты свидетельствует о её снижении в 2015 году по сравнению с 2012 годом на 2,2%, при одновременном увеличении доли в общем числе кровотечений на 3,6%.

Поскольку наибольший вклад в острую материнскую заболеваемость, особенно тяжелую, часто приводящую к инвалидности и материнской смертности, вносят послеродовые кровотечения [9, 10] представляет интерес динамическая оценка их частоты и вклада в общее число кровотечений, осложнивших роды и послеродовый период.

Частота послеродовых кровотечений составила в целом по ЦФО РФ в 2012 году – 9,4 на 1000 родов, в 2013 году – 9,1‰, в 2014 году – 8,1‰, в 2015 году – 8,6‰ (темп снижения – 8,5%), их удельный вес в общем числе кровотечений – 44,5%, 42,5%, 39,7% и 43,4% соответственно (темп снижения – 2,5%). С 2012 года в таблице 100 вкладыша к форме ГСН № 32 содержится информация об управляемых КАС, в том числе о тяжелых кровотечениях. При анализе КАС для сравнения показателей частоты тяжелой материнской заболеваемости и материнской смертности обычно производят расчет соответствующих коэффициентов на 100 тысяч родившихся живыми. Для сравнения показателей частоты осложнений родов и послеродового периода акушерскими кро-

вотечениями (по данным формы ГСН № 32, табл. 2211) и частоты осложнений родов акушерскими кровотечениями, обусловивших отнесение данных случаев к КАС (вкладыш формы ГСН № 32, табл. 100), целесообразно рассчитать показатель на 1000 родов. Частота акушерских кровотечений, отнесенных к КАС, составила 18,8 на 1000 родов в 2012 году, 20,0‰ – в 2013 году, 16,9‰ – в 2014 году и 11,2‰ – в 2015 году. Темп снижения случаев акушерских кровотечений, обусловивших КАС, составил 40,4% (скорее всего, за счет усиления внимания руководителей акушерско-гинекологической службы к их учету и анализу). По данным Серова В. Н., частота массивных кровотечений (более 1 литра) составляет 1:700 кровотечений [10]. Таким образом, можно предположить, что таким и должно быть соотношение общего числа акушерских кровотечений и массивных кровотечений, обусловивших развитие КАС, однако, согласно форме № 32 в целом по ЦФО РФ в 2012–2013 гг. соотношение составило 1:1,1, в 2014 году – 1:1,2 (то есть сведения об акушерских кровотечениях из таблицы 2211, скорее всего, автоматически перенесены в таблицу 100 вкладыша к форме № 32). В 2015 году соотношение составило 1:1,8, что свидетельствует о формировании более взвешенного подхода к учету КАС.

В большинстве случаев причиной экстирпаций матки является массивное кровотечение, что подтверждает расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмана, значение которого свидетельствует о наличии сильной прямой связи ( $r=0,942$ ) между частотой кровотечений, обусловивших КАС, и частотой экстирпаций матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенные методические подходы к расчету и анализу статистических данных, содержащихся в форме ГСН № 32, позволяют оценивать распространенность и структуру акушерских кровотечений, в том числе массивных. Анализ руководителями акушерско-гинекологической службы относительных показателей, характеризующих ситуацию в регионе с диагностикой и статистическим учетом акушерских кровотечений в динамике, позволяет обеспечить адекватность принятия мер управляющего воздействия, направленных на снижение тяжелой материнской заболеваемости и смертности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Милованов А.П., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф. Пути снижения акушерских потерь. Акушерство и гинекология. 2012;4–1:74–78.

2. Pattinson R., Say L., Souza J.P., Nynke van den Broek, Rooney C. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87:734–734. doi: 10.2471/BLT.09.071001.

3. Say L., Pattinson R.C., Gülmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2004;1(1):3. doi:10.1186/1742-4755-1-3.

4. Суханова Л.П., Юсупова А.Н., Глушенкова В.А. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2009;4:14–19.

5. McLintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *Pubmed*. 2011. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04398.x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668737>. Accessed March 25, 2017.

6. Сакевич В.И. Опубликованы глобальные оценки материнской смертности. *Демоскоп Weekly*. 2014;599–600. Доступно по: <http://demoscope.ru/weekly/2014/0599/reprod01.php>. Ссылка активна на 25.01.2017.

7. Хашукоева А.З., Смирнова Л.Ю., Протопова Л.О., Хашукоева З.З. Акушерские кровотечения. *Лечащий врач*. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531880>. Ссылка активна на 25.01.2017.

8. Мельников А.П., Реброва Т.В., Петрухин В.А., Горина М.Ф. Причины и исходы акушерских кровотечений в I акушерской клинике МОНИИАГ. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;LXI(1):34–40.

9. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению послеродового кровотечения. 2014. Доступно по: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548502/ru/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/ru/). Ссылка активна на 26.01.2017.

10. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности. *Русский медицинский журнал*. 2008;1:1. Доступно по: [http://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Profilaktika\\_materinskoy\\_smertnosti](http://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Profilaktika_materinskoy_smertnosti). Ссылка активна на 25.01.2017.

## REFERENCES

1. Milovanov A.P., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F. Ways of reducing obstetric losses. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012;4–1:74–78. (In Russ).

2. Pattinson R., Say L., Souza J.P., Nynke van den Broek, Rooney C. WHO maternal death and near-miss classifications. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87:734–734. doi: 10.2471/BLT.09.071001.

3. Say L., Pattinson R.C., Gülmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2004;1(1):3. doi:10.1186/1742-4755-1-3.

4. Sukhanova L.P., Yusupova A.N., Glushenkova V.A. Clinical and statistical analysis of current maternal mortality trends in Russia. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2009;4:14–19. (In Russ).

5. McLintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *Pubmed*. 2011. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04398.x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668737>. Accessed March 25, 2017.

6. Sakevich V.I. Opublikovany global'nye ocenki materinskoj smertnosti. *Demoskop Weekly*. 2014;599–600. Dostupno po: <http://demoscope.ru/weekly/2014/0599/reprod01.php>. Ssylka aktivna na 25.01.2017. (In Russ).

7. Hashukoeva A.Z., Smirnova L.Ju., Protopopova L.O., Hashukoeva Z.Z. Akusherskie krvotechenija. *Lechashhij vrach*. Dostupno po: <https://www.lvrach.ru/2004/10/4531880>. Ssylka aktivna na 25.01.2017. (In Russ).

8. Melnikov A., Rebrova T., Petruchin V., Gorina M. Reasons and results of obstetric haemorrhages in the First Obstetric Clinic of the Moscow Regional. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2012;LXI(1):34–40. (In Russ).

9. Rekomendacii VOZ po profilaktike i lecheniju poslerodovogo krvotechenija. 2014. Dostupno po: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548502/ru/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/ru/). Ssylka aktivna na 26.01.2017. (In Russ).

10. Serov V.N. Profilaktika materinskoj smertnosti. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008;1:1. Dostupno po: [http://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Profilaktika\\_materinskoy\\_smertnosti](http://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Profilaktika_materinskoy_smertnosti). Ssylka aktivna na 25.01.2017. (In Russ).

УДК: 616-053.32-092.11

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 ГРАММОВ, В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Матвеева Е. А., Малышкина А. И., Филькина О. М., Чаша Т. В., Харламова Н. В.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Матвеева Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: ea\_matveeva@mail.ru

**For correspondence:** Ekaterina A. Matveeva, PhD, scientific secretary, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: ea\_matveeva@mail.ru

### Information about authors:

Matveeva E. A., <http://orcid.org/0000-0002-3266-610X>

Malyshkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Filkina O. M., <http://orcid.org/0000-0003-2228-748X>

Chasha T. V., <http://orcid.org/0000-0002-3074-2094>

Kharlamova N. V., <http://orcid.org/0000-0003-2867-1693>

### РЕЗЮМЕ

Проблема выхаживания детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) приобрела особое значение с 2012 года в связи с введением в Российской Федерации критериев живорожденности, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения. Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных и недоношенных детей. В статье приведены результаты изучения состояния здоровья 183 детей с массой тела менее 1500 граммов при рождении (45 детей – с экстремально низкой массой тела и 138 – с очень низкой массой тела) в неонатальном периоде. Данная категория пациентов характеризуется тяжелым состоянием при рождении (наличием асфиксии) и необходимостью проведения респираторной поддержки. У всех детей как с ОНМТ, так и с ЭНМТ в неонатальном периоде имеет место перинатальная патология. С наибольшей частотой у них диагностируются перинатальные поражения центральной нервной системы, дыхательные расстройства и ранняя анемия недоношенных.

**Ключевые слова:** дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, состояние здоровья, неонатальный период.

## THE HEALTH OF CHILDREN WITH A BODY WEIGHT LESS THAN 1500 GRAMS IN THE NEONATAL PERIOD

Matveeva E. A., Malyshkina A. I., Filkina O. M., Chasha T. V., Kharlamova N. V.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

The problem of nursing children with very low (VLBW) and extremely low body weight (ELBW) has acquired special significance since 2012 due to the introduction in the Russian Federation of live birth criteria recommended by World Health Organization. The study was conducted on the basis of Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova of the Russian Ministry of Health, intensive care units for neonates and pathologies of newborns and premature infants. The article presents the results of the study of the health status of 183 children with a body weight of less than 1500 grams at birth (45 children – with extremely low body weight and 138 – with very low body weight) in the neonatal period. This category of patients is characterized by a severe condition at birth: the presence of asphyxia and the need for respiratory support. All children with both VLBW and ELBW have a perinatal pathology in the neonatal period. With the greatest frequency, they diagnosed perinatal lesions of the central nervous system, respiratory disorders and early anemia of prematurity.

**Key words:** children with very low and extremely low body weight, health status, neonatal period.

Одной из наиболее актуальных проблем неонатологии в настоящее время является выхаживание недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1500 граммов [1–3]. Несмотря на то,

что в целом процент детей, родившихся на сроке гестации менее 32 недель, не превышает 3%, а детей с массой тела менее 1000 граммов – 1%, именно эти дети формируют группу риска неблагоприятных

исходов (летальный исход, инвалидность) [4–7]. Особую значимость проблема выхаживания детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) приобрела в связи с введением с 2012 года в Российской Федерации критериев живорожденности, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения [1, 7]. Именно это событие дало мощный толчок в развитии неонатальной службы: концентрация высоких технологий и профессионалов высокого уровня в перинатальных центрах, оптимизация и контролируемое преждевременное родоразрешение, организация бережного ухода, минимизация ятрогенных воздействий, внедрение неинвазивных технологий искусственной вентиляции легких, позволивших отказаться от применения высоких концентраций кислорода [1, 8–10]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение состояния здоровья детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов в неонатальном периоде в современных условиях выхаживания в перинатальном центре.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где организовано единственное в области отделение реанимации и интенсивной терапии для детей, родившихся с массой тела менее 1500 граммов. По результатам выкопировки данных из форм 003/у «Медицинская карта стационарного больного» отделения патологии новорожденных и недоношенных детей нами был проведен анализ состояния здоровья 183 детей с массой тела менее 1500 граммов при рождении и в неонатальном периоде. В исследование вошли 45 детей с ЭНМТ и 138 детей – с ОНМТ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ в Ивановской области составляет 0,44% и 1,17% соответственно. Доля детей, рожденных после процедуры экстракорпорального оплодотворения, в группе новорожденных с ЭНМТ составила 1,9%, в группе ОНМТ – 9,2%. От многоплодной беременности родилось 9,8% детей с ЭНМТ и 18,8% детей с ОНМТ. Путем кесарева сечения родились 66,7% детей с ЭНМТ и 71% детей с ОНМТ. Средняя масса тела при рождении в группе новорожденных с ЭНМТ составила  $791,5 \pm 202,6$  граммов, у детей с ОНМТ –  $1373,6 \pm 111,64$ . Минимальная масса тела при ро-

ждении была 467 граммов. Средний гестационный возраст у детей с ЭНМТ –  $27,71 \pm 1,74$  недель, у детей с ОНМТ –  $31,12 \pm 2,13$  недель. Синдром задержки внутриутробного развития диагностирован у 40% детей с ЭНМТ и у 50,3% детей с ОНМТ.

В тяжелой асфиксии родились 64% детей с ЭНМТ и 18% с ОНМТ, нуждались в респираторной поддержке 97,8% детей и 69,6% детей соответственно. Терапия сурфактантом проводилась у 75,6% детей с ЭНМТ и 22,5% детей с ОНМТ.

Проявления врожденной инфекции диагностированы у 86,7% детей с ЭНМТ и у 52,2% детей с ОНМТ, в том числе в виде врожденной пневмонии – у 68,8% детей с ЭНМТ и 52,2% детей с ОНМТ. У всех детей с ЭНМТ и ОНМТ выявлены респираторный дистресс-синдром новорожденных и перинатальные поражения центральной нервной системы средней или тяжелой степени. Церебральная ишемия II степени тяжести диагностирована у 68,9% детей с ЭНМТ и у 85,1% детей с ОНМТ, III степени – у 31,1% детей с ЭНМТ и у 14,5% детей с ОНМТ. Внутрижелудочковые кровоизлияния встречались у 82,2% детей с ЭНМТ и 91,3% с ОНМТ, при этом у 60% детей как с ЭНМТ, так и с ОНМТ они носили двухсторонний характер. Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени тяжести определялись у 48,5% детей с ЭНМТ и у 58,7% детей с ОНМТ, II степени – у 31,1% детей с ЭНМТ и 26,1% детей с ОНМТ, III степени – только у 2,2% детей с ЭНМТ. Субарахноидальные кровоизлияния диагностировались у 6,7% детей с ЭНМТ и у 7,3% с ОНМТ.

Анализ заболеваемости детей показал, что к концу неонатального периода ранняя анемия недоношенных встречалась у 93,3% детей с ЭНМТ и у 60% детей с ОНМТ, бронхолегочная дисплазия – у 52% детей с ЭНМТ и 13% с ОНМТ, перивентрикулярная лейкомаляция – у 6,7% с ЭНМТ и 1,5% с ОНМТ, ретинопатии недоношенных – у 46,7% детей с ЭНМТ и 12,1% с ОНМТ, при этом у большинства детей ретинопатия недоношенных была представлена I и II стадиями, и лишь у 2 детей была выявлена III стадия заболевания.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что большинство из исследуемой категории детей родились путём операции кесарева сечения – 66,7% детей с ЭНМТ и 71% детей с ОНМТ.

О нарушении функционального состояния мать-плацента-плод свидетельствует рождение с синдромом задержки внутриутробного развития плода 40% детей с ЭНМТ и 50,3% детей с ОНМТ. Проявления врожденной инфекции диагностированы у 86,7% детей с ЭНМТ и у 52,2% детей с ОНМТ. Наличие данных факторов дополнительно усугубляет неблагоприятные перинатальные исходы.

У всех детей как с ЭНМТ, так и с ОНМТ в неонатальном периоде имеет место перинатальная

патология. С наибольшей частотой у этих детей в неонатальном периоде выявляются перинатальные поражения центральной нервной системы, дыхательные расстройства и ранняя анемия недоношенных. Данная категория пациентов характеризуется тяжелым состоянием при рождении (наличием асфиксии) и необходимостью проведения респираторной поддержки, особенно у детей с ЭНМТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ в Ивановской области составляет 0,44% и 1,17% соответственно. У всех детей как с ОНМТ, так и с ЭНМТ в неонатальном периоде наиболее часто диагностируются перинатальные поражения центральной нервной системы, дыхательные расстройства и ранняя анемия недоношенных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кешишян Е.С. Недоношенный ребенок: медико-социальные и психо-лого-педагогические нерешенные проблемы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(6):5–9.
2. Закиров И.И., Сафина А.И. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми на первом году жизни в детской поликлинике. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):68–76.
3. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(3):108–112.
4. Курносков Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батуринов В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоко недоношенных детей. *Детская больница*. 2013;2:3–5.
5. Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Косенкова Е.Г., Бучкина Т.И. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2013;12(2):63–69.
6. Башмакова Н.В., Литвинова А.М., Мальгина Г.Б., Давыденко Н.Б., Павличенко М.В. Мониторинг детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в условиях перинатального центра. *Акушерство и гинекология*. 2015;9:80–86.
7. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):34–41.
8. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни.

*Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):20–25.

9. Намазова–Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А., Деева Е.В., Коломеец И.Л., Беляева И.А., Давыдова И.В., Мамедьяров А.М. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):140–149. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.

10. Филькина О.М., Долотова Н.В., Андреев О.Г., Воробьева Е.А. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2010;15(3):49–53.

#### REFERENCES

1. Keshishyan E.S. A preterm infant: Unsolved sociomedical and psychopedagogical problems. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(6):5–9. (In Russ).
2. Zakirov I.I., Safina A.I. Clinical examination of preterm infants at the first year. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2013;6(1):68–76. (In Russ).
3. Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Trends in morbidity rates and developmental outcomes by 3 years of life in premature children followed up in a specialized center. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(3):108–112. (In Russ).
4. Kurnosov Yu.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Follow-up of long-term health outcomes in the severely premature babies. *Detskaja bol'nica*. 2013;2:3–5. (In Russ).
5. Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N., Kosenkova E.G., Buchkina T.I. Catamnesis of children with very low and extremely low birth weight. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013;12(2):63–69. (In Russ).
6. Bashmakova N.V., Litvinova A.M., Malgina G.B., Davydenko N.B., Pavlichenko M.V. Monitoring of extremely low birth weight babies at a perinatal center. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015;9:80–86. (In Russ).
7. Valiulina A.Ya., Akhmadeyeva E.N., Kryvkina N.N. The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2013;6(1):34–41. (In Russ).
8. Vinogradova I.V., Krasnov M.V. The state of health of children with extremely low weight at birth in remote periods of life. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2013;6(1):20–25. (In Russ).
9. Namazov–Baranova L.S., Deev I.A., Kobyakova O.S., Kulikova K.V., Kulikov E.S.,

Zhelev V.A., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Belyaeva I.A., Davydova I.V., Mammadyarov A.M. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2016;15(4):140–149. (In Russ).

doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.

10. Filkina O.M., Dolotova N.V., Andreyuk O.G., Vorobyova E.A. Morbidity of premature infants which were born with low and extremely low body mass. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2010;15(3):49–53. (In Russ).

УДК: 618.5-089.888.61

## СОСТОЯНИЕ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Остроменский В. В.<sup>1</sup>, Борисов А. В.<sup>1,2</sup>, Глухов Е. Ю.<sup>3</sup>, Антонов П. В.<sup>4</sup>, Бутунов О. В.<sup>5</sup>, Астапова М. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЛПУ «Родильный дом № 2», 191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, 36А, Россия

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Северо-Западный федеральный округ, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Россия

<sup>3</sup>Кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Россия

<sup>4</sup>Кафедра патологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, Россия

<sup>5</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», 620102 г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, Россия

**Для корреспонденции:** Остроменский Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ЛПУ «Родильный дом № 2», Санкт-Петербург, E-mail: vvo@rd2.ru

**For correspondence:** Vladimir V. Ostromenskiy, PhD, deputy head doctor, Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, E-mail: vvo@rd2.ru

### Information about authors:

Ostromenskiy V. V., <http://orcid.org/0000-0001-8290-5767>

Borisov A. V., <http://orcid.org/0000-0001-6889-9102>

Glukhov E. Y., <http://orcid.org/0000-0003-3899-8382>

Antonov P. V., <http://orcid.org/0000-0002-5940-7927>

Butunov O. V., <http://orcid.org/0000-0002-9903-6323>

Astapova M. K., <http://orcid.org/0000-0001-8266-8351>

### РЕЗЮМЕ

Кесарево сечение является одной из наиболее распространенных акушерских операций. На исход операции, безусловно, оказывает влияние техника выполнения кесарева сечения. Один из методов, который имеется в арсенале современного оперирующего акушера-гинеколога – это аргоноплазменная коагуляция. В статье приведены данные экспериментального исследования, описывающего тканевые эффекты аргоноплазменной коагуляции в области рубца на матке после кесарева сечения. Проведен эксперимент на 20 половозрелых самках белых беспородных кроликов. Животные для эксперимента были отобраны в виду своих анатомических особенностей строения матки – двурогая матка, что дает возможность оценить процессы репарации миометрия внутри одного организма после различного воздействия. Всем животным производился лапаротомный доступ к матке, после чего на матке в области правого и левого рогов острым путем производился разрез. Ушивание разреза производилось однорядным непрерывным швом синтетической нитью. После шов на правом роге матки подвергался обработке с помощью аргоноплазменной коагуляции, рана на левом роге матки воздействию не подвергалась и являлась контрольной для дальнейшего сравнения сформированных рубцов. Доказан положительный эффект воздействия аргоновой плазмы. В процессе исследования выявлено, что использование аргоноплазменной коагуляции способствует увеличению объема мышечной ткани и глубины ее проникновения в области рубца на матке, улучшает неоангиогенез в тканях. Кроме того, изменяется соотношение мышечной и соединительной ткани в пользу первой, уменьшается толщина формирующихся фиброзных септ. Разработана шкала оценки состояния рубца на матке, позволяющая объективно оценить состоятельность мышцы матки после кесарева сечения.

**Ключевые слова:** рубец на матке, аргоноплазменная коагуляция, кесарево сечение, экспериментальное исследование, шкала оценки состояния рубца на матке.

### UTERUS SCAR CONDITION AFTER ARGON PLASMA COAGULATION (EXPERIMENTAL STUDY)

Ostromenskiy V. V.<sup>1</sup>, Borisov A. V.<sup>1,2</sup>, Glukhov E. Y.<sup>3</sup>, Antonov P. V.<sup>4</sup>, Butunov O. V.<sup>5</sup>, Astapova M. K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Department of obstetrics and gynecology № 2, North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Department of obstetrics and gynecology, Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>4</sup>Department of health problem, Medical faculty, Saint-Petersburg university, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup>City clinical hospital № 40, Ekaterinburg, Russia

## SUMMARY

Caesarean section is a one of the most widespread obstetric operations. The result of the operative treatment certainly depends on the method of caesarean section. Argon plasma coagulation is one of the most advanced methods that obstetrician-gynecologist can use. The article contains experimental study data describing the effects of argon plasma coagulation on tissue in the uterine scar zone after caesarean section. The experiment was performed on 20 pubescent outbred white rabbit does. A selection of rabbits was made based on anatomic features of uterus – uterus bicornis. It makes it possible to estimate repair process of myometrium of the same organism after different treatment. Access to uterus was through laparotomy. Afterwards the cut was made by sharp dissection of the left and right uterus horns. The stitch was one-row continuous with synthetic suture. The stitch on the right uterus horn was exposed to argon plasma coagulation, the stitch on the left uterus horn was not treated by argon plasma coagulation being the baseline for further comparison of the scars. Positive influence of argon plasma coagulation has been proved. In the course of research it was found out that argon plasma coagulation contributes to increase muscular tissue and its penetrating depth into the uterus scar, and also improves neoangiogenesis. Besides the proportion of muscular tissue and connective tissue changes in favor of muscular tissue, thickness of forming fibrotic septum decreases. Uterus scar condition scale has been developed which allows to judge unbiased the state of uterine muscle after caesarean section.

**Key words:** uterine scar, argon plasma coagulation, caesarean section, experimental study, uterus scar condition scale.

Кесарево сечение в настоящее время является одной из наиболее распространенных акушерских операций. Согласно мировой статистике, средняя частота кесарева сечения составляет 22,8%, то есть каждый пятый ребенок рождается оперативным путем [1–4].

Неуклонный рост частоты проведения операции кесарева сечения в настоящее время связан не только с расширением показаний к операции, но и вследствие увеличения числа женщин репродуктивного возраста с рубцом на матке – «эффект домино», практически каждое второе сделанное кесарево сечение – следствие предыдущего [1–5].

Кесарево сечение у пациенток выполняется в совершенно разных исходных условиях, обусловленных акушерской и экстрагенитальной патологией, а также акушерской ситуацией, что во многом определяет исходы для матери и новорожденного [6–8]. Ключевыми факторами успеха операции, влияющими на состояние родильницы и новорожденного, являются техника выполнения операции кесарева сечения, состояние матери и плода [6–9].

На исход операции влияют метод и характер разреза матки, наложение шва на матку и сам шовный материал. Кроме того, при оценке отдаленных последствий операции нельзя забывать о рубцово-спаечном процессе, развивающемся в малом тазу, который, безусловно, оказывает влияние на выбор тактики ведения последующих беременностей и родов [1, 5, 9].

Именно поэтому в настоящее время имеется настоятельная необходимость аккумуляции опыта внедрения современных технологий и методик, направленных на улучшение техники операции кесарева сечения, требуется анализ их эффективности и синтез современного подхода к выполнению данной операции для внедрения в широкую клиническую практику.

Один из методов, который имеется в арсенале современного оперирующего акушера-гинеколога – это аргоноплазменная коагуляция (АПК) [10]. Применение

данного метода положительно влияет на исходы кесарева сечения. Аргоноплазменная коагуляция для интраоперационной обработки раны на матке используется с целью достижения состоятельности рубца на матке, снижения кровопотери во время операции, улучшения качества жизни пациентки за счет уменьшения болевого синдрома, ограничения применения антибактериальных и анальгетических препаратов, а также сокращения времени пребывания родильниц в стационаре после операции [4, 10]. Однако тканевые эффекты воздействия аргоноплазменной коагуляции, в том числе изменения в миометрии, на сегодняшний день изучены недостаточно.

Целью исследования являлась оценка эффекта воздействия аргоноплазменной коагуляции на регенерацию ткани в области рубца в эксперименте.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было произведено экспериментальное исследование с соблюдением всех этических норм по отношению к животным.

Эксперимент проводился на 20 половозрелых самках белых беспородных кроликов массой 3000–3500 г. Животные для эксперимента были отобраны ввиду своих анатомических особенностей строения матки – двурогая матка, что дает возможность оценить процессы репарации миометрия внутри одного организма после различного воздействия.

На первом этапе работы всем крольчихам производился лапаротомный доступ к матке, после чего на матке в области правого и левого рогов острым путем производился разрез, не превышавший 2 см. Операции выполнялись под комбинированным наркозом – раствор ксилозина гидрохлорида 2% – 0,8 мл и золетил в дозе 20 мг/кг массы тела. Ушивание разреза производилось однорядным непрерывным швом синтетической нитью. После шов на правом роге матки подвергался обработке с

помощью аргоноплазменной коагуляции в режиме «спрей», рана на левом роге матки воздействию не подвергалась и являлась контрольной для дальнейшего сравнения сформированных рубцов.

Обработка аргоном раны проводилась с помощью аппарата ФОТЕК – ЕА 142 В, в режиме «спрей», со скоростью потока аргона 7,0 литров в минуту, время воздействия в среднем составляло 2–4 секунды. Температура плазмы в участке непосредственного воздействия достигала 120 градусов. Температура ткани не превышала 70–100 градусов. Благодаря такому воздействию происходит коагуляция тканей на глубину не более 3 мм без эффекта карбонизации, так как нет прямого горения ткани. Кроме того, прогревание ткани активирует репаративные процессы, также оказывается прямое термическое воздействие на микробный агент.

Послеоперационный период у всех животных протекал без каких-либо осложнений. Во всех случаях раны заживали первичным натяжением.

Животные были выведены из эксперимента в период с 60 по 70 сутки после операции. Именно на этом временном промежутке происходит окончательное формирование рубца на матке у самок кроликов. Такая экспериментальная модель позволяет экстраполировать результаты исследования для оценки состояния рубца на матке у женщин через 12–14 месяцев после кесарева сечения.

Вторым этапом производился забор материала для дальнейшего гистологического исследования, который осуществлялся с помощью релaparотомии с последующей гистерэктомией. Далее участки в области рубцов правого и левого рогов матки реzeцировались и использовались для дальнейшего морфологического исследования. Основная группа была сформирована из рубцов правого рога матки, которые подвергались интраоперационной обработке АПК (n=20), контрольная группа состояла из рубцов левого рога матки (n=20). Полученные препараты фиксировались в 10% растворе формалина и маркировались без указания производимой обработки во время операции. Гистологическое исследование проводилось «слепым» методом на базе Городского Патологоанатомического Бюро, г. Санкт-Петербург. Для изучения структуры рубца, выявления особенностей строения соединительной ткани была применена окраска препаратов по Ван Гизон (Van Gieson).

Для оценки гистологических препаратов нами была разработана 4-х бальная шкала по степени выраженности того или иного признака. С помощью данной шкалы производилась оценка соотношения мышечной и соединительной ткани в области рубца, толщина фиброзных септ, степени инвазии миоцитов в область рубца, количества сосудов, также учитывалась толщина сосудистой стенки и калибр сосудов (табл.).

Таблица

Шкала оценки состояния ткани в области рубца на матке

Показатель	Количество баллов			
	0	1	2	3
Соотношение мышечной и соединительной ткани в области рубца	только соединительная ткань	преобладает соединительная ткань	преобладает мышечная ткань	только мышечная ткань
Толщина фиброзных септ	толстые фиброзные септы	преобладают толстые септы	преобладают тонкие септы	фиброзные септы отсутствуют
Степень инвазии миоцитов	отсутствуют миоциты	1/3 ткани представлена миоцитами	2/3 ткани представлена миоцитами	полное замещение мышечной тканью
Количество сосудов	отсутствие сосудов	небольшое количество	умеренное количество	много сосудов
Калибр сосудов	отсутствие сосудов	мало, мелкого калибра (артериолы/венулы)	много сосудов мелкого калибра	большинство сосудов мелкого и среднего калибра
Толщина стенки сосудов	отсутствие сосудов	тонкостенные сосуды	соотношение 50/50	полноценная сосудистая стенка

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе гистологических препаратов было выявлено, что мышечная ткань преоб-

ладала в области рубца в 60% случаев после проведения АПК, в контрольной группе данное соотношение отмечалось лишь в 30% случаев.

При этом у одних и тех же особей из основной группы в 60% случаев отмечено преобладание

мышечной ткани в области рубца, а в 40% случаев соотношение не изменялось (рис. 1).

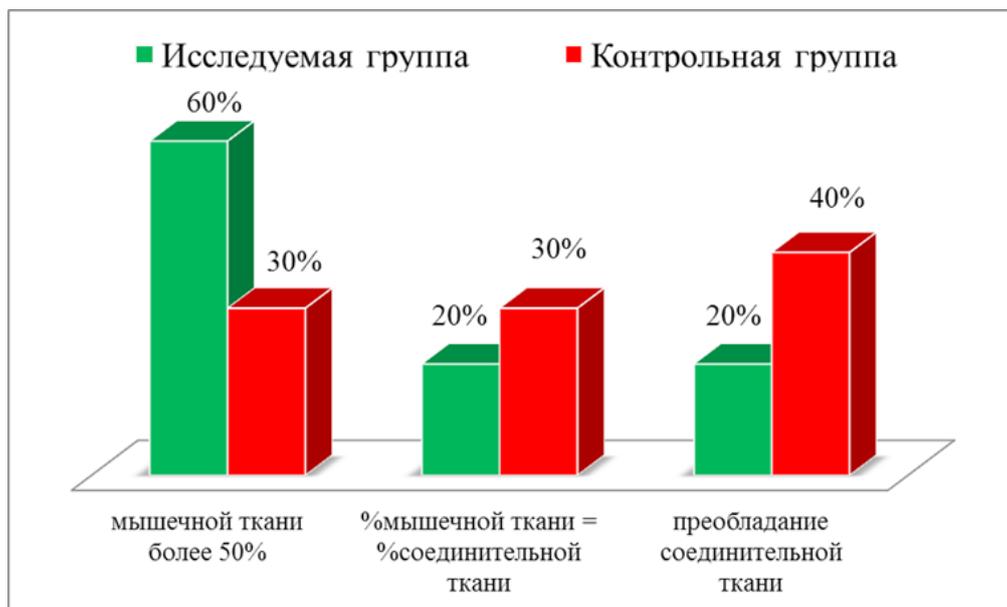


Рис. 1. Соотношение мышечной и соединительной ткани в зоне рубца.

Оценка в баллах по разработанной шкале выявила, что в основной группе средний балл по параметру «соотношения мышечной и соединительной ткани в области рубца» составил 1,40, а в контрольной группе – 0,90 ( $p=0,038$ ).

Толщина фиброзных септ в области рубца в основной группе в 30% случаев была меньше, чем в рубцах, которые воздействию не подвергались (рис. 2А, 2Б). В 10 случаях (50%) в основной группе преобладали тонкие септы,

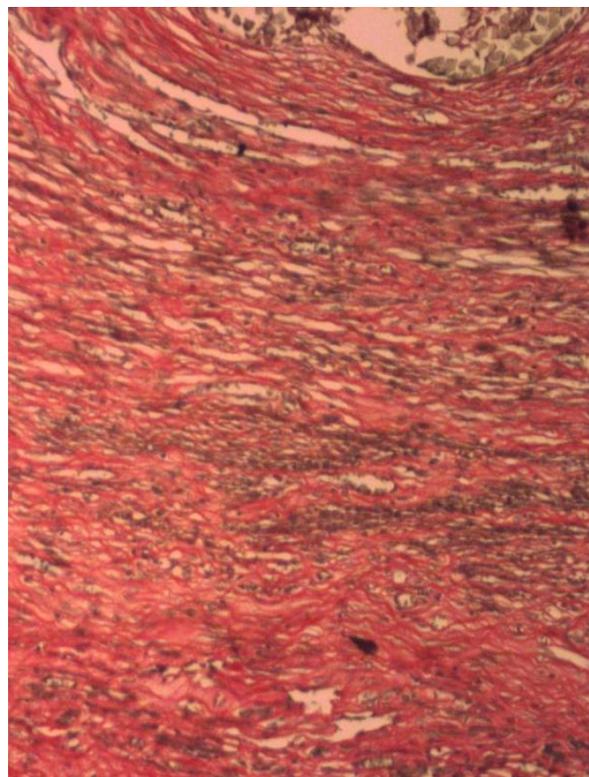
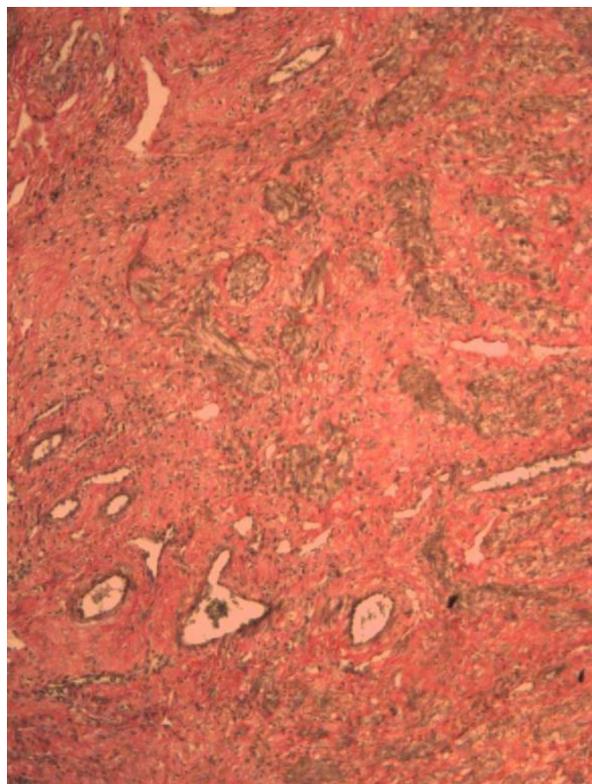


Рис. 2. Гистологический препарат области рубца на матке № 3 (А – правый рог, обработанный АПК, Б – левый рог, без обработки). Комментарии в тексте. Окраска по Ван Гизон (Van Gieson). Увеличение А: х64, Б: х100.

только в 4 случаях (20%) – толстые септы. В 16 наблюдениях в контрольной группе (80%) либо выявлялись исключительно толстые соединительнотканые септы, либо они преобладали. Оценка в баллах по данному параметру 1,8 и 0,8 баллов в основной и контрольной группах соответственно ( $p=0,042$ ).

Степень инвазии миоцитов в область рубца была значительно выше в основной группе по сравнению с контролем. В 14 препаратах основной группы (70%) выявлено практически полное заме-

щение области рубца миоцитами, либо их преобладание (рис. 3А). В препаратах, в которых рубцы не подвергались интраоперационной обработке аргоном, значительно преобладало количество соединительной ткани над мышечной тканью (в 12 случаях – 60%) (рис. 3Б).

Средний балл параметра «степень инвазии миоцитов» в основной группе составил 2,55, а в контрольной – 1,20 ( $p=0,022$ ).

При оценке количества сосудов на единицу площади рубца различий не выявлено (рис. 4).

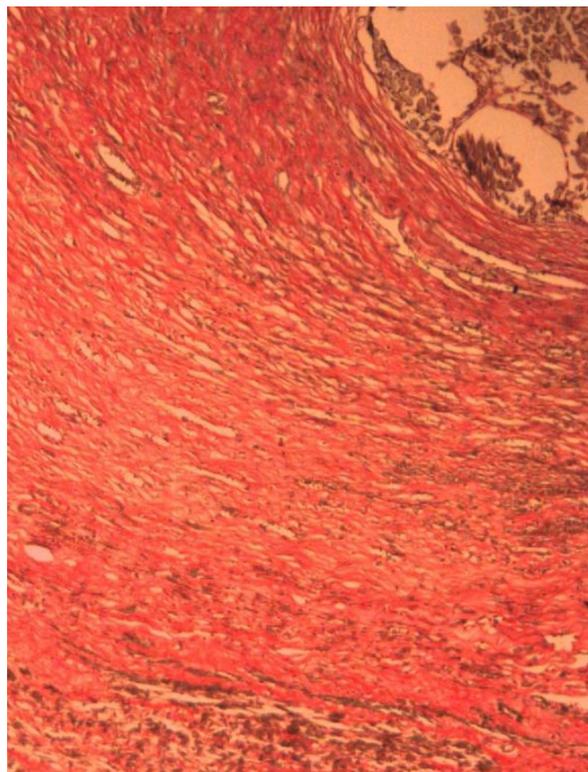
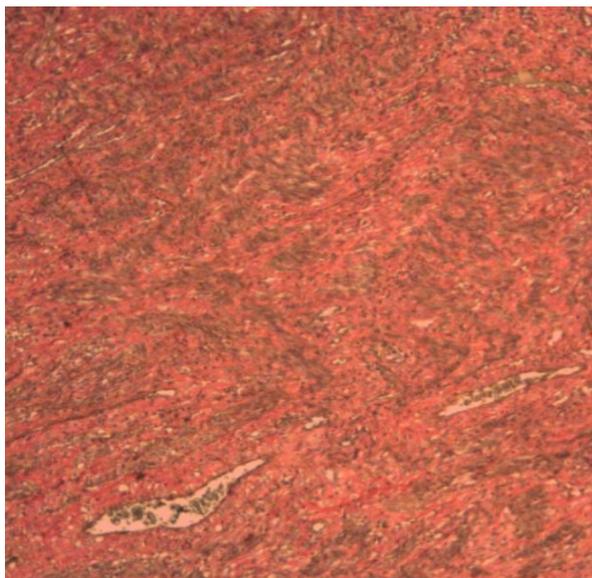


Рис. 3. Гистологический препарат области рубца на матке № 8 (А – правый рог, обработанный АПК, Б – левый рог, без обработки). Темно-зеленые участки – мышечная ткань, ярко розовые – соединительная ткань. Комментарии в тексте. Окраска по Ван Гизон (Van Gieson). Увеличение  $\times 64$ .

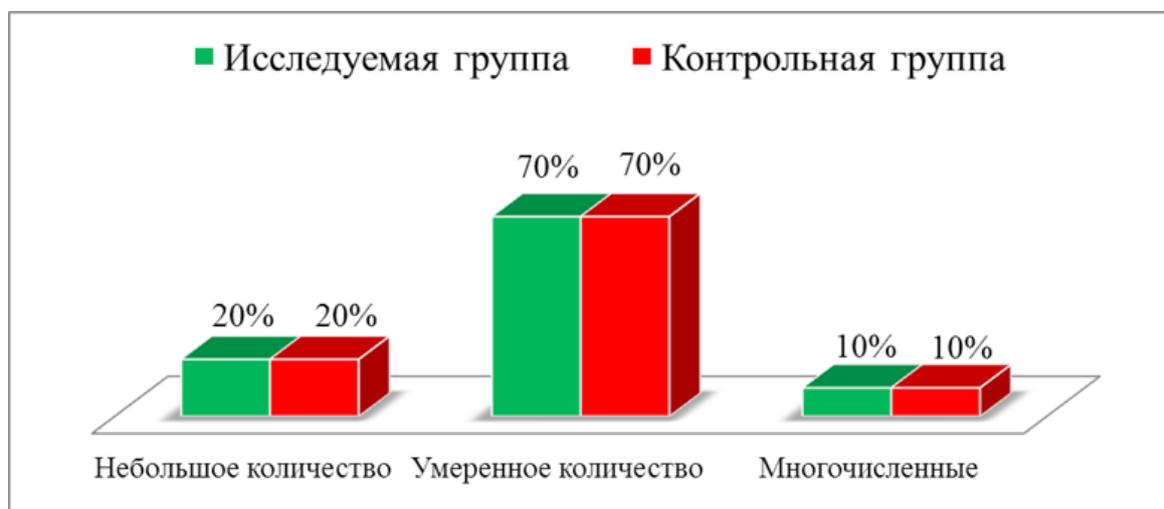


Рис. 4. Соотношение количества сосудов в зоне рубца.

В большинстве случаев как в основной, так и в контрольной группе был отмечен умеренно выраженный неангиогенез (14 случаев в каждой группе). По данному параметру обе группы оценены в 2,00 балла.

Несмотря на равное количество сосудов области рубца в обеих группах, значительно отличался

калибр сосудов, а также толщина сосудистой стенки (рис. 5). Так, в основной группе отмечалась тенденция увеличения калибра проникающих сосудов в область рубца с формированием полноценной сосудистой стенки (рис. 6А). В контрольной группе преобладали мелкие сосуды с неполноценной, тонкой стенкой (рис. 6Б).



Рис. 5. Толщина стенок сосудов в области рубца.

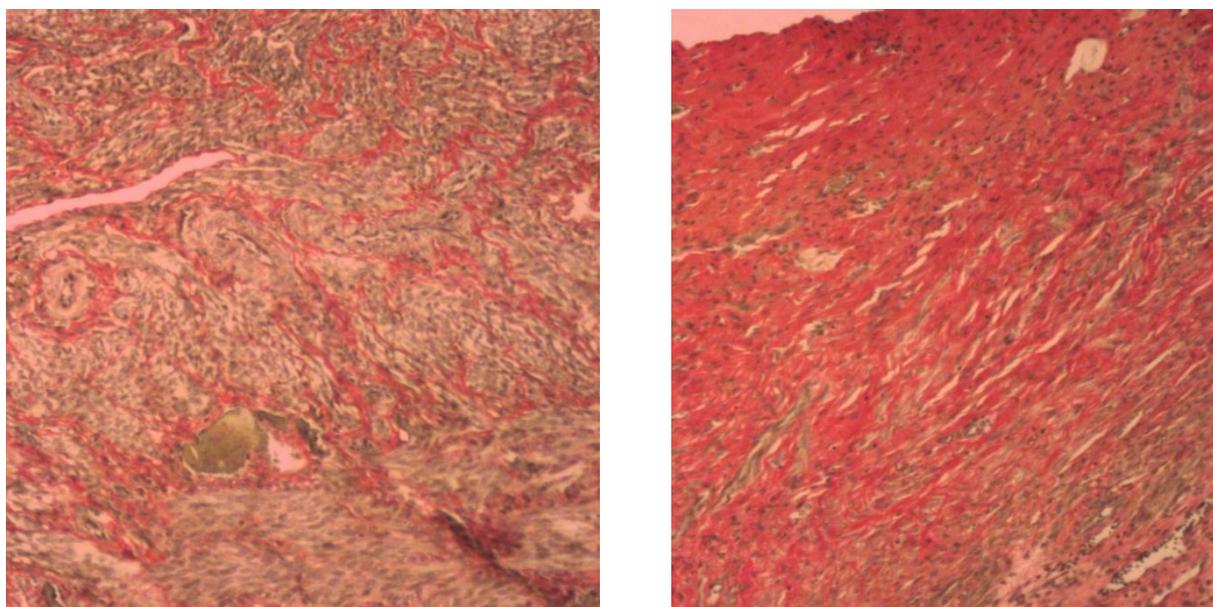


Рис. 6. Гистологический препарат области рубца на матке № 12 (А – правый рог, обработанный АПК, Б – левый рог, без обработки). Комментарии в тексте. Окраска по Ван Гизон (Van Gieson). Увеличение х64.

В 12 препаратах (60%) в основной группе выявлено соотношение толстостенных и тонкостенных сосудов 50/50, и в 6 наблюдениях у сосудов обнаружена полноценная стенка. В контрольной группе в 18 случаях (90%) преобладало соотно-

шение толстостенных и тонкостенных сосудов 50/50. В баллах этот параметр оценен как 2,20 и 1,20 соответственно ( $p=0,032$ ). Средний балл параметра «калибр проникающих сосудов» – 2,00 и 1,40 ( $p=0,046$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния рубца на матке в исследуемых группах получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии аргоноплазменной коагуляции на состояние миометрия, а именно: средняя оценка в баллах рубца на матке после аргоноплазменной коагуляции составила  $11,95 \pm 0,82$ , средняя оценка в баллах рубца без дополнительного воздействия –  $7,50 \pm 0,64$  ( $p=0,012$ ). При этом оценка 8 и более баллов по шкале оценки состояния ткани в области рубца является прогностически благоприятной и может служить критерием, указывающим на состоятельность рубца на матке.

Только в двух случаях при оценке состояния рубца на правом и левом рогах матки у одной и той же особи не было выявлено существенных различий (9/8 баллов и 8/8 баллов), а в одном случае состояние рубца без АПК было лучше, чем с АПК (8/9 баллов). Данный факт, видимо, связан с индивидуальной высокой регенеративной активностью. Во всех трех случаях все рубцы, вне зависимости от наличия или отсутствия воздействия, расценены как состоятельные.

## ВЫВОДЫ

1. Применение аргоноплазменной коагуляции для интраоперационной обработки шва на матке улучшает течение репаративных процессов в области рубца.

2. Использование АПК способствует увеличению объема мышечной ткани и глубины ее проникновения в области рубца на матке, улучшает неогенез, тем самым делает возможным пересмотреть тактику ведения последующих родов в пользу родоразрешения через естественные родовые пути.

3. Разработанная шкала оценки состояния рубца на матке даёт объективную картину об эффективности репаративных процессов миометрия, позволяет оценить состоятельность рубца на матке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В.Ю., Сельков С.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Современная стратегия абдоминального родоразрешения. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;LXIII(5):4–13. doi: 10.17816/JOWD6354-13.

2. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

3. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Воронова Ю.В. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства. Журнал акушерства и женских болез-

ней. 2013;LXII(4):6–14. doi: 10.17816/jowd6246-14.

4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, v.2.0. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2017.

5. Айламазян Э.К., Андреева В.Ю., Кузьминых Т.У., Соколов Д.И., Сельков С.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Яковлева А.А. Оптимизация репаративных процессов миометрия после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование). Журнал акушерства и женских болезней. 2015;LXIV(4):4–12. doi: 10.17816/JOWD6444-12.

6. Телегина И.В., Павлов Р.В., Сельков С.А. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения в зависимости от характера родоразрешения. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(4):61–65. doi: 10.17816/jowd62461-65.

7. Щукина Н.А., Благина Е.И., Барина И.В. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. Альманах клинической медицины. 2015;37:85–92. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92.

8. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Логутова Л.С., Пучкова Н.В., Чечнева М.А., Барто Р.А., Благина Е.И. Диагностика и тактика ведения пациенток с несостоятельным рубцом на матке после кесарева сечения на этапе планирования беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(5):82–88. doi: 10.17116/rosakush201515482-88.

9. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Логутова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья). Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(3):4–8.

10. Радзинский В.Е., Есипова Л.Н., Вученович Ю.Д. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении. Акушерство и гинекология. 2010;6:28–30.

## REFERENCES

1. Ailamazyan E.K., Kuzminykh T.U., Andreeva V.Y., Selkov S.A., Tral T.G., Tolibova G.H. Modern strategy of abdominal delivery. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2014;LXIII(5):4–13. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD6354-13.

2. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Savel'evoy G.M., Suhij G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media; 2015. (In Russ).

3. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Bulgakova E.V., Voronova Yu.V. Abdominal delivery as a medical and social problem of contemporary obstetrics. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2013;LXII(4):6–14. (In Russ). doi: 10.17816/jowd6246-14.

4. Radzinskij V.E. Akusherskaja agressija, v.2.0. M.: Izd-vo zhurnala StatusPraesens; 2017. (In Russ).

5. Ailamazyan E.K., Andreeva V.Yu.,

Kuzminykh T.U., Sokolov D.I., Selkov S.A., Tral T.G., Tolibova G.H., Yakovleva A.A. The optimization of reparative processes after cesarean section (clinical-experimental research). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;LXIV(4):4–12. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD6444-12.

6. Telegina I.V., Pavlov R.V., Selkov S.A. Features of uterine scar after cesarean section depending on the time of delivery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;LXII(4):61–65. (In Russ). doi: 10.17816/jowd62461-65.

7. Shchukina N.A., Blagina E.I., Barinova I.V. Causes of inefficient uterine scarring after caesarean section and methods of its prevention. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2015;37:85–92. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92.

8. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Logutova L.S., Puchkova N.V., Chechneva M.A., Barto R.A., Blagina E.I. Diagnosis and management tactics in patients with an incompetent uterine scar after cesarean section at the stage of pregnancy planning. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(5):82–88. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush201515482-88.

9. Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Logutova L.S. Uterine suture (scar) incompetence after cesarean section: Problems and solutions (an editorial). *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(3):4–8. (In Russ).

10. Radzinsky V.E., Yesipova L.N., Vuchenovich Yu.V. Argon plasma coagulation of tissues during cesarean section. *Akusherstvo i ginekologija*. 2010;6:28–30. (In Russ).

УДК: 618.11-008.61

## ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ (HARMONIC) ПРИ ЛАПАРОСКОПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

**Памфамиров Ю. К., Сапунцова А. Ю., Евтеева Е. А.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Сапунцова Анастасия Юрьевна, студентка, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: medas2406@gmail.com

**For correspondence:** Anastasia Yu. Sapuntsova, student, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: medas2406@gmail.com

### Information about authors:

Pamfamirov Yu. K., <http://orcid.org/0000-0002-5917-2363>

Sapuntsova A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-0574-5605>

Evteeva E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4247-7627>

### РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой современности. Еще большую значимость подробного исследования данной патологии придает ее выраженная корреляция с бесплодием. Рассмотрены основные теории патогенеза синдрома поликистозных яичников, существующие на сегодняшний день, вместе с тем отмечена мультифакториальность данной патологии. Освещен современный взгляд на диагностику СПКЯ, рассмотрены диагностические критерии, утвержденные в 2003 году на Консенсусе европейских экспертов в Роттердаме.

Представлено клиническое наблюдение пяти пациенток с СПКЯ, осуществленное на базе Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки города Симферополя. Дана характеристика состояния репродуктивной системы, а также оценены основные показатели гормонального статуса пациенток на основании проведенного ультразвукового исследования, пробы с кломифеном и анализа концентраций в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, антимюллерова гормона, андрогенов. Представлены данные лапароскопического исследования. Рассмотрены основные способы оперативных вмешательств по поводу данного заболевания. Для коррекции состояния данных пациенток была выбрана методика клиновидной резекции яичников с последующим наложением трех викриловых швов; ткани яичников удалены в объеме до одной трети с применением ультразвукового скальпеля HARMONIC. Рассмотрены основные аспекты механизма действия выбранной методики, а также ее преимущества по сравнению с другими существующими способами оперативного вмешательства. Отмечено отсутствие осложнений в послеоперационном периоде при данной тактике. Прослеженные в течение последующих двух лет отдаленные результаты проведенного лечения были благоприятными и состояли в восстановлении репродуктивной функции пациенток. Сделан вывод об эффективности применения ультразвукового скальпеля HARMONIC при вмешательствах по поводу данного состояния.

**Ключевые слова:** ультразвуковой скальпель (HARMONIC), синдром поликистозных яичников.

## APPLICATION OF ULTRASOUND SCALPEL (HARMONIC) IN LAPAROSCOPY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

**Pamfamirov Yu. K., Sapuntsova A. Yu., Evteeva E. A.**

*Department of obstetrics and gynecology № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is an actual problem of our time. Detailed study of this pathology is made even more important because of its strict correlation with infertility. The main theories of pathogenesis of polycystic ovary syndrome, existing today, were described, however, multifactorial character of this disease was marked. Current opinion about diagnosis of PCOS was presented, the diagnostic criteria approved in 2003 by the Consensus of European experts in Rotterdam were reviewed. Clinical observation of five patients with PCOS conducted on the basis of the Clinical Medical Multidisciplinary Center of Saint Luke of Simferopol was reviewed. The characteristic of condition of reproductive system, as well as the estimation of the basic indicators of hormonal status of patients was done on the basis of the ultrasound examination, clomifene sample and analysis of blood concentrations of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, anti-müllerian hormone, androgens. The data of laparoscopic examination was presented. The main methods of operative interventions concerning this disease were described. The method of treatment of the patients was the technique of wedge resection of the ovaries followed by the imposition of three vicryl sutures; the removed tissue constituted no more than one third of ovarian tissue; the ultrasound scalpel HARMONIC was applied. The basic aspects of the

mechanism of action of the chosen method and its advantages compared to other existing methods of surgical intervention were explained. Absence of complications in postoperative period with this tactic was noted. Long-term results over the following two years were favorable and were characterised by restoration of reproductive function in all the five patients. The conclusion about efficiency of application of ultrasound scalpel HARMONIC in treatment of PCOS was made.

**Key words:** ultrasound scalpel (HARMONIC), polycystic ovarian syndrome.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается в практике врача акушера-гинеколога в 11% случаев, а также является причиной бесплодия в 94% случаев, что делает данное состояние актуальной гинекологической проблемой [1]. На сегодняшний день не существует единого общепризнанного взгляда на патогенез СПКЯ. Данная патология большинством ученых рассматривается как вариант метаболического синдрома в связи с наличием у таких пациенток дислипидемии, гипертензии и сахарного диабета [2, 3]. Имеются сведения о патогенетической роли генетических факторов, а также гипоталамо-гипофизарных, овариальных и надпочечниковых нарушений [4–6]. В 2003 году на Консенсусе европейских экспертов в Роттердаме были разработаны критерии диагностики СПКЯ. Они включают в себя три нижеперечисленных показателя: ановуляция или олигоменорея; гиперандрогения по клиническим (гирсутизм, *acne vulgaris*, алопеция) или биохимическим (уровни тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата в крови) признакам; ультразвуковая верификация овариального поликистоза. Наличие хотя бы двух из них даёт возможность поставить диагноз СПКЯ [7–9]. В 2006 году данные критерии были пересмотрены и после этого предусматривали обязательное наличие 2-х из 2-х признаков: гиперандрогемия и/или гирсутизм; поликистозная морфология и/или олигоановуляция [10]. Поскольку для использования критериев 2006 года необходимо точное определение уровня андрогенов, что не всегда является возможным, поэтому в 2012 году после пересмотра критериев верификации диагноза СПКЯ было принято решение об использовании критериев 2003 года в клинической практике врача гинеколога.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен детальный анализ 5 историй болезней женщин в возрасте 20–26 лет, находившихся на стационарном лечении в Клиническом медицинском многопрофильном центре Святого Луки г. Симферополя.

Проведена оценка гормонального статуса пациенток на основании тестов функциональной диагностики, ультразвукового исследования (УЗИ), пробы с кломифеном и анализа концентраций в крови фолликулостимулирующего гор-

мона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), андрогенов.

Для коррекции состояния пациенток с СПКЯ была выбрана методика клиновидной резекции яичников с последующим наложением трех викриловых швов; ткани яичников удалены в объеме до одной трети с применением ультразвукового скальпеля HARMONIC.

Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с помощью пакета Statistica 6,0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении на стационарное лечение пациентки предъявляли следующие жалобы: нарушение менструального цикла, бесплодие, гирсутизм. Длительность заболевания составляла от 4 до 7 лет. Своевременное наступление менархе отмечалось у всех больных. Нарушение менструальной функции в виде олигоменореи наблюдалось у 4 женщин, в виде вторичной аменореи – у 1 женщины. Результаты тестов функциональной диагностики (базальной температуры, кардиопикнотического индекса, симптомов «папоротника» и «зрачка») свидетельствовали о монофазном ановуляторном менструальном цикле. Первичное бесплодие наблюдалось у трёх женщин, вторичное – у двоих. При ультразвуковом исследовании у всех пациенток выявлено двухстороннее увеличение яичников, длина –  $3,9 \pm 0,5$  см, ширина –  $3,6 \pm 0,6$  см, толщина –  $2,6 \pm 0,5$  см. Содержание ФСГ соответствовало в среднем  $5,26 \pm 1,09$  мМЕ/мл (2,5–9,2 мМЕ/мл), концентрация ЛГ –  $11,66 \pm 1,53$  мМЕ/мл (9,5–14,4 мМЕ/мл), отношение ЛГ/ФСГ=3:1. Проба с кломифеном у 5 женщин – положительная. Степень выраженности гирсутизма различалась от едва заметной до умеренной. Содержание тестостерона –  $39,8 \pm 4,7$  нг/дл (25–65 нг/дл), антимюллерова гормона – 2,1–7,5 нг/мл. При лапароскопическом исследовании определялось симметричное увеличение размеров яичников, визуализировались яичники продолговатой формы с гладкой поверхностью белесовато-серого цвета, через капсулу просвечивало множество мелких кист.

Существуют различные способы хирургического лечения СПКЯ [9]: односторонняя овариэктомия, демедуляция, декорткация, экстравертирование, клиновидная резекция яичников,

электро-термокаутеризация, лазерная вапоризация. У 5 больных применена клиновидная резекция яичников с использованием ультразвукового скальпеля HARMONIC и последующим наложением трех викриловых швов.

Все женщины обратились в клинику с жалобами на бесплодие, нарушение менструального цикла, гирсутизм. В результате анализа показателей клинико-лабораторных исследований, тестов функциональной диагностики, данных УЗИ и диагностической лапароскопии, больным был верифицирован диагноз СПКЯ. Было решено провести лапароскопическую клиновидную резекцию яичников с использованием ультразвукового скальпеля HARMONIC и последующим наложением трех викриловых швов. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с лапароскопией и применением ультразвукового скальпеля, ни у одной из 5 женщин не отмечалось. Пациентки выписаны на 7 день послеоперационного периода. Женщинам было рекомендовано соблюдать половой покой в течение 14 дней, активный двигательный режим, физиотерапия и богатая клетчаткой диета. Отдаленные результаты прослежены в срок до двух лет. У всех больных восстановились регулярные овуляторные циклы и генеративная функция.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм положительного эффекта клиновидной резекции остается актуальным вопросом для обсуждения. По мнению многих авторов, удаление патологически измененной ткани яичника, по-видимому, приводит к нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, снижается уровень ЛГ, нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ, уменьшается количество общего тестостерона, создаются благоприятные условия для овуляции. Преимущество лапароскопической операции перед лапаротомией заключается в снижении риска развития спаечного процесса, что позволяет уменьшить частоту возникновения перитонеальных форм бесплодия. Принцип работы ультразвукового скальпеля основан на преобразовании электрической энергии с помощью пьезоэлектрической системы в механическую энергию. Благодаря этому инструмент способен производить три типа воздействия: кавитацию, коаптацию и пересечение. Использование скальпеля HARMONIC, в сравнении с традиционными методами, позволяет выявить ряд преимуществ: минимальное термическое повреждение тканей, хороший гемостатический эффект, уменьшение объема кровопотери, а также асептическое, абластическое и бактерицидное действие. Появление устойчивого ритма менструации и овуляции

свидетельствует о том, что резекция яичника с применением ультразвукового скальпеля является патогенетически обоснованным методом лечения СПКЯ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лапароскопическая клиновидная резекция с использованием ультразвукового скальпеля HARMONIC является наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МЕДпресс-информ; 2005.
2. Соснова Е.А., Стрижаков А.Н. Синдром поликистозных яичников. В кн.: Под ред. Стрижакова А.Н., Давыдова А.И. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Учебное пособие, т. 2: лекция № 4. М.: Медицина; 2010:108–136.
3. Çelik E., Türkçüoğlu I., Ata B., Karaer A., Kırıcı P., Eraslan S., Taşkapın Ç., Berker B. Metabolic and carbohydrate characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2016;17(4):201–208. doi: 10.5152/jtgga.2016.16133.
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Антимюллеров гормон и синдром поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;LXII(6):55–61.
6. Andrade V.H., Mata A.M., Borges R.S., Costa-Silva D R., Martins L.M., Ferreira P.M., Cunha-Nunes L.C., Silva B.B. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2016;62(9):867–871. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.867.
7. Rotterdam ESHRE/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;81(1):19–25.
8. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010;4(2):10–15.
9. Богатырёва Е.М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. *Педиатр.* 2010;1(1):36–42.
10. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(3):781–785.

## REFERENCES

1. Nazarenko T.A. Sindrom polikistoznyh jaichnikov. M.: MEDpress-inform; 2005. (In Russ).
2. Sosnova E.A., Strizhakov A.N. Sindrom polikistoznyh jaichnikov. V kn.: Pod red. Strizhakova A.N., Davydova A.I. Klinicheskie lekicii po akusherstvu i ginekologii. Uchebnoe posobie, t. 2: lekciya № 4. M.: Medicina; 2010:108–136. (In Russ).
3. Çelik E., Türkçüoğlu I., Ata B., Karaer A., Kırıcı P., Eraslan S., Taşkapın Ç., Berker B. Metabolic and carbohydrate characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2016;17(4):201–208. doi: 10.5152/jtgga.2016.16133.
4. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Kulakova V.I., Savel'evoj G.M., Manuhina I.B. M.: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).
5. Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2013;LXII(6):55–61. (In Russ).
6. Andrade V.H., Mata A.M., Borges R.S., Costa-Silva D R., Martins L.M., Ferreira P.M., Cunha-Nunes L.C., Silva B.B. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2016;62(9):867–871. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.867.
7. Rotterdam ESHRE/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;81(1):19–25.
8. Guriev T.D. Polycystic ovarian syndrome. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* 2010;4(2):10–15. (In Russ).
9. Bogatireva E.M. Polycystic ovary syndrome. *Pediatr.* 2010;1(1):36–42. (In Russ).
10. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(3):781–785.

УДК: 616.831:612.8:577.112.7

## ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА VAL66MET ГЕНА BDNF У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Папшева Е. А., Шокарев Р. А., Кривенцова А. А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, Россия

**Для корреспонденции:** Шокарев Роман Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медицинской генетики, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, E-mail: r715@yandex.ru

**For correspondence:** Roman A. Shokarev, PhD, head of the laboratory of medical genetics, Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, E-mail: r715@yandex.ru

### Information about authors:

Papsheva E. A., <http://orcid.org/0000-0002-5513-2380>

Shokarev R. A., <http://orcid.org/0000-0002-6684-800X>

Kriventsova A. A., <http://orcid.org/0000-0002-8257-2680>

### РЕЗЮМЕ

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга является определяющим фактором перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей. Одним из белков нейротропекторов является нейротрофический фактор головного мозга – BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Наиболее исследованным однонуклеотидным полиморфизмом в гене BDNF является замена нуклеотида G на A в 196-м положении в 9-м экзоне (rs6265). Данная замена влияет на снижение активности BDNF-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку про-BDNF.

В группу исследования вошли: 161 ребенок без признаков поражения ЦНС в неонатальном периоде и в течение первого года жизни (группа I); группу II составили 25 детей с церебральной ишемией I степени; группу III – 64 ребенка с церебральной ишемией II степени тяжести.

Проведенные исследования не выявили достоверных различий в распределении частоты полиморфизма Val66Met между детьми из контрольной группы и детьми с поражением ЦНС. Не было также различий в распределении полиморфизма Val66Met в группах детей с церебральной ишемией I степени (II группа) и детей с церебральной ишемией II степени тяжести (III группа).

Наше исследование показало, что полиморфизм Val66Met гена BDNF не влияет на степень гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. Вероятно, что структура и способы экспрессии гена BDNF обеспечивают большую гибкость в контроле скорости и величины ответа на то или иное воздействие, что, возможно, компенсирует отрицательное влияние полиморфизма Val66Met.

**Ключевые слова:** перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, нейротрофический фактор головного мозга, BDNF ген, полиморфизм Val66Met.

## FREQUENCY OF VAL66MET POLYMORPHISM OF BDNF GENE IN CHILDREN OF FIRST YEAR OF LIFE WITH PERINATAL DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF MILD AND MODERATE DEGREES OF SEVERITY

Papsheva E. A., Shokarev R. A., Kriventsova A. A.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

### SUMMARY

Hypoxic-ischemic brain injuries of the central nervous system (CNS) takes the leading place among all the factors of perinatal damage.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is neurotrophic factor of the brain and one of the proteins playing neuroprotective role. One of the most studied single nucleotide polymorphisms in BDNF gene is the replacement of nucleotide G by A at 196th position of 9th exon (rs6265). This polymorphism affects decreasing of BDNF-dependent secretion activity, dramatically changes intracellular transport and pro-BDNF packaging.

Our study group included 161 children without injure of CNS in early neonatal period and during the first year of life (group I); group II comprised 25 children with cerebral ischaemia of the 1st degree; group III – 64 children with cerebral ischaemia of II degree and its manifestation during the first year of life.

Study of genotypes frequency and alleles did not reveal significant differences in the distribution of Val66Met polymorphism between children from the control group and children with CNS injure. There was no similar difference in the distribution of Val66Met polymorphism in groups of children with cerebral ischaemia of the 1st degree (group II) and children with cerebral ischaemia of the II degree (group III).

Our study showed that Val66Met polymorphism of the BDNF gene does not affect the degree of hypoxic-ischemic involvement of the CNS in newborns. Probably the structure and methods of expression of the BDNF gene provide greater flexibility in controlling the rate and magnitude of the response to malignant factor, which possibly compensates malignant effect of Val66Met polymorphism.

**Key words:** perinatal hypoxic-ischemic injury of the central nervous system, brain-derived neurotrophic factor, BDNF gene, Val66Met polymorphism.

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга является определяющим фактором перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей. Раннее выявление и поиск маркеров этого заболевания является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии [1]. Важнейшей задачей представляется изучение процессов, которые влияют на течение и прогнозирование исходов перинатального поражения ЦНС у детей, и механизмов действия защиты мозга в неонатальном периоде. В работах некоторых авторов доказано, что сохранение ткани мозга в стрессорные моменты обеспечивается взаимодействием систем трофических и ростовых факторов [2, 3]. В регуляции нейропластических процессов одна из главных ролей отводится нейротрофическим ростовым факторам. Это физиологически активные полипептиды, которые определяют в процессе филогенеза рост и дифференцировку нейронов, и способствуют формированию в постнатальном периоде новых синаптических связей [4]. Одним из таких белков является BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор головного мозга, принадлежащий к классу цитокинов. Белок BDNF имеет молекулярную массу 13 кДальтон и экспрессируется в очагах повреждения, в нейронах различной локализации и на фибробластах [5]. Протективное влияние BDNF на нейроны путем уменьшения факторов локального воспаления было доказано при моделировании ишемического инсульта на крысах [6, 7]. При предварительном введении BDNF в желудочки мозга было зафиксировано уменьшение размера зоны ишемии мозговой ткани [8]. Эти исследования позволяют предположить, что BDNF препятствует проявлению механизма глутаматной эксайтотоксичности, во взрослом организме защищает нейроны головного мозга от ишемии, выполняя нейропротекторную функцию [9].

Ген BDNF локализован на коротком плече 11 хромосомы и состоит из 11 экзонов, в его составе присутствуют 9 функциональных промоторов, которые кодируют девять ткане- и время-специфичных транскриптов. Функциональную часть белка кодирует последний экзон [10].

Одним из наиболее исследованных однонуклеотидных полиморфизмов в гене BDNF

является замена нуклеотида G на A в 196-м положении в 9-м экзоне (rs6265), которая приводит к замене в 66-м кодоне аминокислоты Val на Met в 5' про-BDNF домене. Данная замена влияет на снижение активности BDNF-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку про-BDNF [11]. В некоторых исследованиях показано, что более низкий уровень сывороточного BDNF связывают с аллелем Met [12]. С этим аллелем также связано снижение объёма дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа, ухудшение кратковременной памяти [11]. Учитывая, что низкая и крайне высокая концентрации сывороточного BDNF являются прогностически неблагоприятными для формирования структурных поражений головного мозга у новорожденных группы риска, определение уровня BDNF в сыворотке крови можно использовать и в клинической неонатологии для диагностики тяжести поражения и прогноза развития органических форм поражения ЦНС [13]. В этой связи изучение полиморфизма Val66Met BDNF у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС имеет научное и практическое значение. Исследование было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все родители обследованных детей дали информированное согласие на участие в исследовании.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Формирование групп сравнения.* Нами было проведено обследование детей в два этапа: первый этап – в периоде новорожденности, второй этап – в конце первого года жизни. У всех матерей наблюдался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Дети с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития, воспалительными заболеваниями, внутриутробными инфекциями, метаболическими и токсическими энцефалопатиями, с механической травмой в родах из числа обследованных были исключены. Всего было обследовано 250 доношенных детей. В их число вошли: 161 ребенок без признаков поражения ЦНС в раннем

неонатальном периоде и в течение первого года жизни (группа I); группу II составили 25 детей с церебральной ишемией I степени; группу III – 64 ребенка с церебральной ишемией II степени тяжести и ее последствиями на первом году жизни. С учетом физиологических особенностей детей неврологический статус оценивали синдромологически. Уровень психомоторного развития определялся у детей в возрасте 1, 3, 6, 9, 12 месяцев с использованием количественно-качественной оценки на основе комплексного эволюционного анализа развития ребенка на каждом месяце жизни по методу Журбы Л. Т. и Мастюковой Е. М. [14]. Основная нозологическая форма верифицировалась согласно классификации перинатальных поражений ЦНС и их последствий у детей, утвержденной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2007).

*Определение полиморфизма.* Материалом для исследования служила дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), выделенная из лимфоцитов периферической крови. Определение аллельных вариантов полиморфизма Val66Met гена BDNF проводили тест-системами для молекулярно-генетического анализа, разработанными в Государственном научном центре Российской Федерации Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промыш-

ленных микроорганизмов» («ГосНИИгенетика», Москва), методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов. Продукты амплификации и рестрикции разделяли в 6% неденатурирующем полиакриламидном геле.

*Статистическая обработка.* Достоверность различий между сравниваемыми группами по частотам генотипов и аллелей проводили с помощью критерия Фишера или хи-квадрат по стандартной формуле с учетом поправки Йетса для парных сравнений. Значение  $p < 0,05$  было принято как статистически значимое.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение распределения генотипов Val66Met гена BDNF (rs6265) в контрольной группе и в группах больных показало, что оно не отличалось от ожидаемого распределения Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты представлены в таблице. В ходе нашего исследования не было выявлено достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма Val66Met между детьми из контрольной группы и детьми с поражением ЦНС. Не было также различий в распределении полиморфизма Val66Met в группах детей с ишемией I степени (II группа) и детей с ишемией II степени тяжести (III группа).

Таблица

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Val66Met гена BDNF в исследуемых группах

Полиморфизм			Количество детей (частота %)		
			II группа	III группа	I группа Контроль
BDNF rs6265 (G>A)	генотипы	G/G	16 (64,0%)	40 (62,5%)	104 (64,6%)
		G/A	8 (32,0%)	22 (34,4%)	55 (34,2%)
		A/A	1 (4,0%)	2 (3,1%)	2 (1,2%)
	аллели	G	40	102	264
		A	10	26	58

На основании наблюдений за детьми в течение года в каждой группе больных были выделены две подгруппы в зависимости от последствий поражения ЦНС к концу первого года жизни – подгруппа с исчезновением и подгруппа с сохранением неврологической симптоматики к концу года. В этих подгруппах также не было выявлено достоверных различий в распределении полиморфизма Val66Met.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие данные по влиянию исследованного полиморфизма на уровень BDNF и на различные состояния весьма противоречивы. Рядом авторов показано, что у гомозигот по полиморфному аллелю Met66 активность фермента *in vitro* снижена на 70%, у гетерозигот – на 35% [15, 16]. В другом исследовании было обнаружено снижение выработки BDNF в культурах нейронов

гиппокампа в случае аллеля Met. Также аллель Met оказывает влияние на зависимую от деполяризации секрецию BDNF и его внутриклеточное распределение [17]. Выявлено, что аллель Met66 связан с увеличением периферического уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных параноидной шизофренией [18]. Авторы предполагают, что это является компенсаторным ответом на нарушенную секрецию внутриклеточного BDNF у носителей аллеля Met [19]. Структура и регуляция гена BDNF весьма сложна. В гене человека присутствуют 9 промоторов, которые могут синтезировать 17 транскриптов, и все они кодируют один и тот же белок [20]. Уровень экспрессии мРНК и белка BDNF находится под воздействием многих факторов, концентрация BDNF варьирует в ходе роста и развития организма, изменяется при ишемии, гипоксии и гипогликемии, эпилептической активности, при травмах, а также находится в зависимости от физической активности [21, 22]. Данные, приведенные выше, говорят о том, что экспрессия гена BDNF в ЦНС находится под контролем многих внутри- и внеклеточных факторов. В ответ на повреждение происходит быстрая активация транскрипции гена, не требующая синтеза белка *de novo*, а использующая *pro*-BDNF [23, 24].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что полиморфизм Val66Met гена BDNF не влияет на степень гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных и на наличие или отсутствие клинических проявлений последствий перинатального поражения мозга к концу года жизни. Вероятно, что структура и способы экспрессии гена BDNF обеспечивают большую гибкость в величине и скорости ответа на то или иное воздействие, что, возможно, компенсирует отрицательное влияние полиморфизма Val66Met.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Красноручкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2014;21(2):26–29. doi: 10.12737/4991.
2. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А., Дуленков А.Б. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей. Вопросы современной педиатрии. 2005;4(3):13–18.
3. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice. *Neurol. Res. Int.* 2012;2012:867531. doi: 10.1155/2012/867531.
4. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci.* 2002;22(3):629–634.
5. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2007;10(9):1089–1093.
6. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience.* 2011;172:398–405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
7. Schäbitz W.R., Schwab S., Spranger M., Hacke W. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1997;17(5):500–506. doi: 10.1097/00004647-199705000-00003.
8. Rybakowcki J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Skibińska M., Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar. Disord.* 2003;5(6):468–472.
9. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel* 2006;9(5):580–586.
10. Arien-Zakay H., Lecht S., Bercu M.M., Tabakman R., Kohen R., Galski H., Nagler A., Lazarovici P. Neuroprotection by cord blood neural progenitors involves antioxidants, neurotrophic and angiogenic factors. *Exp. Neurol.* 2009;216(1):83–94. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.11.006.
11. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112(2):257–269.
12. Ozan E., Okur H., Eker C., Eker O.D., Gönül A.S., Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res. Bull.* 2010;81(1):61–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.022.
13. Попова Ю.Ю., Желев В.А., Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Барановская С.В., Ермоленко С.П. Характеристика нейроспецифических маркеров у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2007;22(4):5–10.

14. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушения психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина; 1981.

15. Vargas-Perez H., Ting-A Kee R., Walton C.H., Hansen D.M., Razavi R., Clarke L., Bufalino M.R., Allison D.W., Steffensen S.C., van der Kooy D. Ventral tegmental area BDNF induces an opiate-dependent-like reward state in naive rats. *Science*. 2009;324(5935):1732–1734. doi: 10.1126/science.1168501.

16. Xiong P., Zeng Y., Wu Q., Han Huang D.X., Zainal H., Xu X., Wan J., Xu F., Lu J. Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(8):e794–801. doi: 10.4088/JCP.13m08772.

17. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L., Lee F.S. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci*. 2004;24(18):4401–4411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004.

18. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голымбет В.Е. Редкий вариант поздней дискинезии у больной шизофренией с генотипом MetMet для полиморфизма Val66Met гена BDNF5. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(2):257–259.

19. Chen S.L., Lee S.Y., Chang Y.H., Wang T.Y., Chen S.H., Chu C.H., Chen P.S., Yang Y.K., Hong J.S., Lu R.B. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients. *Sci. Rep*. 2015;5:8148. doi: 10.1038/srep08148.

20. Pruunsild P., Kazantseva A., Aid T., Palm K., Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397–406. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004.

21. Lindvall O., Kokaia Z., Bengzon J., Elmér E., Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci*. 1994;17(11):490–496.

22. Chaieb L., Antal A., Ambrus G.G., Paulus W. Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics*. 2014;15(1):1–11. doi: 10.1007/s10048-014-0393-1.

23. Tao X., West A.E., Chen W.G., Corfas G., Greenberg M.E. A calcium-responsive transcription factor, CaRF, that regulates neuronal activity-dependent expression of BDNF. *Neuron*. 2002;33(3):383–395.

24. Dong M., Wu Y., Fan Y., Xu M., Zhang J. c-fos modulates brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in mouse hippocampal CA3 and dentate gyrus neurons. *Neurosci. Lett*. 2006;400(1–2):177–180. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.063.

## REFERENCES

1. Krasnorutckaya O.N., Balakireva E.A., Zu'kova A.A., Dobrynina I.S. Assessment of biochemical markers of perinatal injuries of central nervous system in the children. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2014;21(2):26–29. doi: 10.12737/4991. (In Russ).

2. Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Terentyev A.A., Dulenkov A.B. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in early diagnostics of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in neonates. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005;4(3):13–18. (In Russ).

3. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice. *Neurol. Res. Int*. 2012;2012:867531. doi: 10.1155/2012/867531.

4. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci*. 2002;22(3):629–634.

5. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci*. 2007;10(9):1089–1093.

6. Jiang Y., Wei N., Lu T., Zhu J., Xu G., Liu X. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011;172:398–405. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.

7. Schäbitz W.R., Schwab S., Spranger M., Hacke W. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab*. 1997;17(5):500–506. doi: 10.1097/00004647-199705000-00003.

8. Rybakowcki J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Skibińska M., Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar. Disord*. 2003;5(6):468–472.

9. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel* 2006;9(5):580–586.

10. Arien-Zakay H., Lecht S., Bercu M.M., Tabakman R., Kohen R., Galski H., Nagler A., Lazarovici P. Neuroprotection by cord blood neural progenitors involves antioxidants, neurotrophic and angiogenic factors. *Exp. Neurol*. 2009;216(1):83–94. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.11.006.

11. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and

- human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–269.
12. Ozan E., Okur H., Eker C., Eker O.D., Gönül A.S., Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res. Bull.* 2010;81(1):61–65. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.022.
13. Popova Yu.Yu., Zhelev V.A., Mihalev Ye.V., Filippov G.P., Baranovskaya S.V., Yermolenko S.P. Characteristics of neurospecific markers in premature newborns having hypoxic injury of central nervous system. *Cibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2007;22(4):5–10. (In Russ).
14. Zhurba L.T., Mastjukova E.M. Narusheniya psihomotornogo razvitiya detej pervogo goda zhizni. M.: Medicina; 1981. (In Russ).
15. Vargas-Perez H., Ting-A Kee R., Walton C.H., Hansen D.M., Razavi R., Clarke L., Bufalino M.R., Allison D.W., Steffensen S.C., van der Kooy D. Ventral tegmental area BDNF induces an opiate-dependent-like reward state in naive rats. *Science*. 2009;324(5935):1732–1734. doi: 10.1126/science.1168501.
16. Xiong P., Zeng Y., Wu Q., Han Huang D.X., Zainal H., Xu X., Wan J., Xu F., Lu J. Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(8):e794–801. doi: 10.4088/JCP.13m08772.
17. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L., Lee F.S. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci*. 2004;24(18):4401–4411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004.
18. Kolesnichenko E.V., Baryluk J.B., Golimbet V.E. Rare variant of tardive dyskinesia in schizophrenic patients with genotip MetMet of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene. 2011;9(2):257–259. (In Russ).
19. Chen S.L., Lee S.Y., Chang Y.H., Wang T.Y., Chen S.H., Chu C.H., Chen P.S., Yang Y.K., Hong J.S., Lu R.B. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients. *Sci. Rep.* 2015;5:8148. doi: 10.1038/srep08148.
20. Pruunsild P., Kazantseva A., Aid T., Palm K., Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397–406. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004.
21. Lindvall O., Kokaia Z., Bengzon J., Elmér E., Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci*. 1994;17(11):490–496.
22. Chaieb L., Antal A., Ambrus G.G., Paulus W. Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics*. 2014;15(1):1–11. doi: 10.1007/s10048-014-0393-1.
23. Tao X., West A.E., Chen W.G., Corfas G., Greenberg M.E. A calcium-responsive transcription factor, CaRF, that regulates neuronal activity-dependent expression of BDNF. *Neuron*. 2002;33(3):383–395.
24. Dong M., Wu Y., Fan Y., Xu M., Zhang J. c-fos modulates brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in mouse hippocampal CA3 and dentate gyrus neurons. *Neurosci. Lett.* 2006;400(1–2):177–180. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.063.

УДК: 618.344 – 091:618.14 – 002:618.39

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА 5–12 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ, И АРТИФИЦИАЛЬНЫХ АБОРТАХ

Перетятко Л. П., Фатеева Н. В., Кузнецов Р. А., Малышкина А. И.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Перетятко Любовь Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: peretiatko2011@yandex.ru

**For correspondence:** Lubov P. Peretyatko, MD, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: peretiatko2011@yandex.ru

### Information about authors:

Peretyatko L. P., <http://orcid.org/0000-0003-1047-6312>

Fateeva N. V., <http://orcid.org/0000-0002-4077-3310>

Kuznetsov R. A., <http://orcid.org/0000-0001-6061-2955>

Malyschkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

### РЕЗЮМЕ

На первом этапе комплексного изучения структурных компонентов формирующегося последа с помощью обзорных методов изучены и сопоставлены структурные изменения в ворсинчатом хорионе при привычном невынашивании беременности, вызванном хроническим эндометритом (31), и артифициальных абортах в 5–12 недель (31). При неосложненном течении беременности в ворсинчатом хорионе установлены последовательные этапы дифференцировки ворсин, стромальных и эпителиальных клеток, васкуло- и ангиогенеза. Морфологические изменения в хорионе при хроническом эндометрите, осложненном привычным прерыванием беременности в первом триместре, проявлялись задержкой васкуло- и ангиогенеза, дифференцировки ворсин хориона, нарушением формирования генераций, пролиферации цитотрофобласта, дистрофическими изменениями в стромах и эпителии.

**Ключевые слова:** ворсинчатый хорион, привычное невынашивание беременности, хронический эндометрит, патоморфология.

## THE COMPARATIVE MORPHOLOGY OF THE VILLOUS CHORION AT 5–12 WEEK PREGNANCY AT THE CHRONIC ENDOMETRITIS COMPLICATED BY HABITUAL MISCARRIAGE AND ARTIFICIAL ABORTIONS

Peretyatko L. P., Fateeva N. V., Kuznetsov R. A., Malyschkina A. I.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

The structural changes in the villous chorion at the habitual pregnancy miscarriage caused by chronic endometritis and artificial abortions have been studied and compared at the first stage of the complex studying of the structural components of the forming afterbirth through survey methods. Sequential stages of villi differentiation, stroma and epithelial cells, vasculitis and angiogenesis have been established due to the uncomplicated course of pregnancy in the villous chorion. The morphological changes in the chorion at chronic endometritis, complicated by habitual pregnancy miscarriage in the first term have come out through vasculitis and angiogenesis delay, villous chorion differentiation, disturbance of generation formation, cytotrophoblast proliferation, dystrophic changes in stroma and epithelium.

**Key words:** villous chorion, habitual miscarriage of pregnancy, chronic endometritis, pathomorphology.

Вопреки значительному количеству публикаций и проводимых исследований, проблема невынашивания беременности до сегодняшнего дня остается актуальной, так как практически каждая 5-я беременность теряется и не имеет тенденции к снижению. Среди совокупности репродуктивных потерь привычное невынашивание варьирует от

5 до 20% [1]. Ведущим этиологическим фактором прерывания беременности считается инфекционный [2]. На сегодняшний день морфологические исследования соскобов полости матки, содержащих эмбриональные и экстраэмбриональные структуры, их межклеточные взаимодействия, исследуются при артифициальных абортах [3], самопроизвольных

выкидышах [4] и неразвивающейся беременности [5]. Определено, что первичные ворсины трофобласта формируются на 12–14 сутки после оплодотворения, и к концу I триместра процесс дифференцировки ворсин завершается на этапе образования третичных ворсин [6]. Согласно опубликованным результатам исследований, высказано предположение о последовательных механизмах дифференцировки стромально-сосудистого компонента в ворсинах хориона [7], изучена дифференцировка ворсинчатого цитотрофобласта [8], установлена некоторая роль клеток Кащенко–Гофбауэра [9], а также этапы формирования гемодинамики в системе «мать-плацента-эмбрион» [10]. Несмотря на полученные новые сведения, касающиеся проблемы ранних репродуктивных потерь, частота прерываний в 5–12 недель беременности по-прежнему остается высокой. Данное исследование, посвященное изучению ворсинчатого хориона, вызвано практической необходимостью. До настоящего времени среди опубликованных материалов отсутствуют какие-либо сведения о структурных особенностях ворсин хориона при привычном невынашивании беременности, развившемся на фоне хронического эндометрита.

Целью исследования явилось сравнительное изучение морфологических особенностей ворсинчатого хориона, полученного после прерывания беременности путем медицинского аборта и привычном невынашивании беременности, вызванном хроническим эндометритом в первом триместре (5–12 недель).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения морфологического исследования использованы парафиновые блоки с биологическим материалом, изъятые из архива, от 31 женщины с привычным невынашиванием беременности в сроки 5–12 недель. Группу сравнения составил подобный материал, содержащий соскобы эндометрия от 31 пациенток, прервавших физиологически протекающую беременность в I триместре путем медицинского аборта. Исследуемые группы разбиты на три подгруппы по принципу завершения в том или ином сроке дифференцировки определенного типа ворсин (до 5 недель, 6–10 недель и 11–12 недель). Согласно общеизвестным методикам [11], после этапов обработки материала и приготовления срезов толщиной 4–5 мкм, последние окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали при различных увеличениях на микроскопе «Mikros» (AUSTRIA). Для оценки социального, соматического, акушерско-гинекологического статуса извлекали данные из соответствующей медицинской документации. Для статистического анализа использовали программу «GraphPadPrism».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический анализ пациенток, прервавших неосложненное течение беременности путем артифициального аборта (группа сравнения), выявил средний возраст женщин ( $23,33 \pm 1,0$  года), отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации, неотягощенный гинекологический анамнез. Средний возраст наступления менархе равен  $14,17 \pm 0,3$  годам. Регулярный менструальный цикл у пациенток по продолжительности составил  $28,67 \pm 0,2$  дня. Половая жизнь – в среднем с  $16,5 \pm 0,4$  лет. В акушерском анамнезе у 18 (58%) женщин были одни роды, данная беременность – вторая. У 10 пациенток (32,2%) в анамнезе двое родов, настоящая беременность – третья. Три пациентки (9,6%) прервали первую беременность.

Морфологическая картина ворсинчатого хориона при неосложненном течении беременности до 5 недели характеризуется преобладанием переменных по форме и размерам вторичных мезенхимальных ворсин, формирующих вокруг себя от 3 до 5 генераций. Ворсины покрыты непрерывным, упорядоченным двуслойным синцитио- и цитотрофобластическим покровом. Мезенхимальная строма ворсин аваскуляризирована. Среди вторичных ворсин хориона визуализируются немногочисленные наиболее крупные третичные мезенхимальные ворсины, в стромах которых встречаются клетки-предшественники гемангиобластов, образующие гемангиобластические тяжи. В единичных ворсинах формируются оптически пустые эндотелиальные трубки (неразветвленный ангиогенез), являющиеся предшественниками сосудов. В наиболее крупных ворсинах трубчатые структуры выстланы немногочисленными эндотелиальными клетками и/или содержат предшественники гемангиобластов. Выявлены клеточные островки, состоящие из цитотрофобласта. У основания формирующихся якорных ворсин расположены цитотрофобластические пролифераты, образующие клеточные колонны. В межворсинчатом пространстве визуализируются многочисленные пролифераты из цитотрофобласта, формирующие клеточные островки и связывающие «мостиками» ворсины хориона между собой.

Структура ворсинчатого хориона на 6–10 неделях беременности (2-ая подгруппа) отличается следующими морфологическими признаками: преобладанием до 8 недель беременности крупных и средних третичных мезенхимальных ворсин, очаговой коллагенизацией стромы ворсин, продолжением формирования в стромах ворсин гемангиобластических тяжей, преобразующихся в изолированные эндотелиальные трубки (неразветвленный ангиогенез), расположенные в центре ворсин. Появляются первые капилляры, не содержащие форменные элементы. В крупных

ворсинах сосуды находятся на разных стадиях дифференцировки, в их просветах визуализируются гемангиобласты и ядерные эритроциты. Сосуды в средних по размерам мезенхимальных ворсинах образуют также трубчатые эндотелиальные структуры по типу неразветвленного ангиогенеза. Часть сосудов, содержащих на 9 неделе ядерные эритроциты, приближена к двухслойному синцитио- и цитотрофобластическому покрову. Большая часть центрально расположенных сосудов содержит в просветах ядерные и безъядерные формы эритроцитов. Дальнейшее совершенствование сосудов сопровождается появлением на 10 неделе зрелых форм эритроцитов в капиллярах.

Начиная с 6 по 8 недели беременности, ворсины хориона формируют от 5 до 8 генераций, а стромальные клетки активно дифференцируются по следующим двум направлениям. Изолированно расположенные ангиобласты трансформируются в ядерные эритроциты, вокруг которых образуются гемангиобластические тяжи, а клетки мезенхимы преобразуются в клетки Кашенко–Гофбауэра, расположенные в собственных одноименных каналах. Ворсины, независимо от размеров, покрыты двухслойным синцитио- и цитотрофобластом. Продолжающаяся дифференцировка ворсин характеризуется появлением на 9–10 неделях промежуточных недифференцированных ворсин с большим числом генераций (10 и более). Ворсины отличаются расширением каналов клеток Кашенко–Гофбауэра и капиллярами, содержащими в просветах только безъядерные формы эритроцитов. В межворсинчатом пространстве расположены фибриноидно-клеточные островки, представленные поровну клетками цитотрофобласта и фибриноидом.

На 11–12 неделях беременности среди ворсин хориона выявляются промежуточные дифференцированные и стволовые ворсины, которые отличаются не только размерами, но и выраженной коллагенизацией стромы и завершающейся дифференцировкой центрально расположенных артерии и вен. В мелких третичных мезенхимальных ворсинах завершено формирование стенки капилляров за счет эндотелия, расположенного на базальной мембране, и периферических по периферии капилляров (разветвленный ангиогенез). За счет ветвления капиллярной сети часть сосудов располагается в строме ворсин под базальной мембраной цитотрофобласта. Независимо от калибра сосудов в просветах разветвленной капиллярной сети, дифференцирующихся артериях и венах находятся только зрелые формы эритроцитов. Цитотрофобластические островки, расположенные в межворсинчатом пространстве, меняют структуру и преобразуются в фибриноидно-клеточные. Островки состоят на 2/3 из фибриноида и на 1/3 – из клеток цитотрофобласта.

Клинико-социальный анализ сведений из историй беременности у женщин с хроническим эндометритом, осложненным привычным невынашиванием беременности (основная группа), выявил следующие особенности. Средний возраст женщин составил  $31,4 \pm 0,9$  года. Соматическая патология в виде бронхиальной астмы, хронического пиелонефрита, гастрита, отосклероза и бронхита, гипертонической болезни II степени и остеохондроза диагностирована в 16% (5) случаев. Согласно сведениям гинекологического анамнеза, у всех женщин основной группы диагностирован хронический эндометрит, вызванный микстинфекцией. Дополнительно у 5 (16%) пациенток диагностирован эндоцервикоз, у 1 (3%) – хронический двухсторонний сальпингоофорит, у 1 (3%) пациентки – аднексит. Средний возраст наступления менархе снижен до  $13,5 \pm 0,2$  лет. Менструальный цикл по регулярности и длительности ( $28,1 \pm 0,5$  дней) подобен таковому группы сравнения. Половая жизнь – в среднем с  $18,23 \pm 0,3$  лет. Исходя из акушерского анамнеза, у 77,6% (24) пациенток выявлено третье по счету прерывание беременности, пятый и четвертый выкидыш составили по 3 (9,6%) случая, в 3,2% (1) – потеря беременности шестая.

Ворсинчатый хорион в соскобах из полости матки от женщин с хроническим эндометритом и привычным невынашиванием беременности до 5 недели беременности представлен разнообразными по размерам, причудливой формы незрелыми мезенхимальными ворсинами хориона без периферийных генераций. Единичные наиболее крупные ворсины в ряде случаев формируют по 1 генерации. В количественно преобладающих бессосудистых ворсинах строма фиброзирована, эпителиальный покров с нарушениями упорядоченности клеток в слоях, соотношения слоев и локализации эпителия. Наружный слой синцитиотрофобласта прерывистый за счет фокального некроза и десквамации эпителия. Цитотрофобласт очагово пролиферирует в пределах базальной мембраны и формирует многочисленные клеточные скопления. В строме единичных мезенхимальных ворсин визуализируются не более 2 ангиобластов. Группы ворсин с некротизированной и/или вакуолизированной стромой, расположенные в области формирующейся базальной пластинки, образуют конгломераты, заключенные в фибрин. В межворсинчатом пространстве наряду с многоядерными симпластами встречаются фибриноидно-клеточные островки. Обнаруженные якорные ворсины не содержат в проксимальных отделах цитотрофобластических клеток и не формируют клеточные колонны.

С 6 по 10 неделю беременности разнообразный спектр ворсин хориона представлен мелкими мезенхимальными, бессосудистыми, с фиброзом стромы ворсинами преимущественно без гене-

раций или с 1–2 генерациями в редких случаях. Встречаются ворсины, мезенхимальная строма которых с расширенными бесклеточными каналами Кащенко–Гофбауэра. Лишь в единичных ворсинах встречаются ангиобласты, расположенные под эпителием ворсин. Трофобластический покров ворсин прерывистый, участки гипоплазии чередуются с мелкоочаговой пролиферацией цитотрофобласта. Деструктивные эпителиальные зоны замещены фибриноидом. В межворсинчатом пространстве встречаются немногочисленные многоядерные симпласты и уменьшенные в размерах малоклеточные фибриноидно-клеточные островки, состоящие на 1/3 из клеток цитотрофобласта и на 2/3 – из фибрина. Многочисленные сформированные якорные ворсины мелкие, бессосудистые, со склерозом стромы.

Изменения в хорионе на 11–12 неделях беременности характеризуются появлением большого количества мелких, с незрелой стромой и очаговым склерозом третичных мезенхимальных ворсин, совершенно нетипичных для 11–12 недель, образующих не более 1–2 генераций. В центральных отделах стромы ворсин расположены эритробласты, гемангиобластические тяжи и пустые трубчатые неразветвленные капилляры, свидетельствующие о только начинающемся ангиогенезе. Встречаются единичные причудливой формы крупные и аваскуляризированные ворсины, без проявлений дифференцировки клеток мезенхимы в клетки Кащенко–Гофбауэра и ангиобласты. Трофобластический покров ворсин двухслойный, с отложениями фибриноида в зонах деструкции синцитиотрофобласта. Наряду с периферической пролиферацией цитотрофобласта обнаружена подэпителиальная, внутростромальная пролиферация эпителия, больше напоминающая эктопию эпителия или нерегулируемый рост. Цитотрофобласт, расположенный между ворсинами, формирует связывающие ворсины «мостики», колонки и фибриноидно-клеточные островки, состоящие из минимального количества клеток, расположенных по периферии, и гигантских кистозных полостей в центре.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что последовательность развития и формирования ворсинчатого хориона в постовулярные 5–12 недель беременности при неосложненном течении, изложенные в данной статье, частично сопоставимы с ранее опубликованными [7]. Подтверждено, что до 5 недели беременности хорион представлен вторичными мезенхимальными ворсинами с аваскуляризированной стромой. Продолжающаяся дифференцировка ворсин с 6 по 10 неделю беременности завершается формированием третичных мезенхимальных, которые на про-

тяжении 11–12 недель преобразуются в стволовые и промежуточные дифференцированные ворсины. Вместе с тем проведенное исследование позволило проследить направленность и особенности дифференцировки клеток стромы в ворсинах в гемангиобласты и клетки Кащенко–Гофбауэра. Установлена последовательность становления васкуло- и ангиогенеза от клеток предшественников гемангиобластов (5 недель) через гемангиобластические тяжи (5–8 недель) и образование эндотелиальных трубочек (8–10 недель), по типу неразветвленного ангиогенеза, до завершения формирования сосудистых стенок капилляров (11–12 недель) с формированием разветвленного ангиогенеза, которая не отражена в публикациях. Структурные изменения сосудов на этапе 6–10 недель существенно отличаются от мнения других исследователей [12]. Согласно утверждению авторов, капиллярная сеть завершает формирование в ворсинах к 7–8 неделям, что не соответствует изложенным в данной статье сведениям, свидетельствующим о формировании стенок капилляров только на 11–12 неделях. Дополнительно авторы утверждают о функционировании эритробластов в сосудах только до 6 недели. Вместе с тем эритробласты в сосудах встречаются практически до 10 недели беременности.

Морфология хориона при хроническом эндометрите, осложненном привычным невынашиванием беременности, свидетельствует о нарушении в виде задержки дифференцировки и деления ворсин, существенном отставании васкуло- и ангиогенеза, негативных дистрофических и некротических преобразованиях стромы и эпителия в хорионе. Результаты, касающиеся дифференцировки, согласуются с ранее полученными при спонтанных абортах [13]. Установлено, что в 57% случаев вторичные мезенхимальные ворсины преобладают в более поздние сроки, то есть в 7–8 недель, что является убедительным доказательством нарушения дифференцировки ворсинчатого хориона. Учитывая, что сведения, касающиеся нарушений дифференцировки ворсин, формирования сосудов и кровообращения в ворсинах, как и о структурных изменениях стромы и эпителия при хроническом эндометрите, приводящем к привычному невынашиванию, в доступных литературных источниках отсутствуют, считаем, что только запланированные и последовательно выполняемые морфометрические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и генетические исследования ворсинчатого хориона, наряду с другими компонентами эндометрия в исследуемых группах, позволят выявить некоторые механизмы привычного невынашивания при хроническом эндометрите у пациенток.

## ВЫВОДЫ

1. В сроки 5–12 недель беременности в ворсинчатом хорионе при артифициальных абортах установлены последовательность становления васкуло- и ангиогенеза, направленность дифференцировки клеток стромы и оценивающие потенциальную возможность деления ворсин этапы формирования генераций с учетом срока прогрессирующей беременности.

2. В условиях хронического воспаления эндометрия, сопровождающегося привычным невынашиванием беременности ранних сроков (5–12 недель), в ворсинчатом хорионе диагностирована сосудистая, трофобластическая и стромальная недостаточность, проявляющаяся отставанием морфологических изменений от срока беременности в виде задержки васкуло- и ангиогенеза, дифференцировки ворсин хориона и формирования генераций, сочетающихся с особенностями пролиферации цитотрофобласта, дистрофическими и некротическими преобразованиями стромы и эпителия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности. Вестник Томского государственного университета. 2013;18(4):1309–1312.

2. Потапов В.П., Надеев А.П., Карпов М.А. Патоморфологическое исследование хориона при прерывании беременности в первом триместре. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2012;10(2):180–185.

3. Рачкова О.В., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П. Морфологическая характеристика эндометрия и ворсинчатого хориона при спонтанном аборте и физиологической беременности. Врач-аспирант. 2011;45(2.3):463–469.

4. Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P. Morphological and functional features of the extravillous cytotrophoblast and its microenvironment at the early spontaneous abortion. The progressive researchers «Science&Genesis». 2015;1:29–32.

5. Траль Т.Г., Толибова С.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(3):83–87.

6. Внутритробное развитие человека. Под ред. Милованова А.П., Савельевой С.В. М.: МДВ; 2006.

7. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А., Александрович Н.В. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности. Морфология. 2011;139(2):72–76.

8. DaSilva–Arnold S., James J.L., Al–Khan A., Zamudio S., Illsley N.P. Differentiation of first trimester cytotrophoblast to extravillous trophoblast involves an epithelial-mesenchymal transition. Placenta. 2015;36(12):1412–1418. doi:10.1016/j.placenta.2015.10.013.

9. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Об участии клеток Кашенко–Гофбауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности. Фундаментальные исследования. 2013;5–1:68–71.

10. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.

11. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов. Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.М.: Медицина; 1996.

12. Груздев С.А., Милованов А.П., Калашников А.С., Хайруллин Р.М. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. Медицинские науки. 2013;7(1):61–66.

13. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. 2011;S5:34–39.

## REFERENCES

1. Vedishchev S.I., Prokopov A.Y., Zhabina U.V., Osmanov E.M. Modern ideas about reasons of miscarriage. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013;18(4):1309–1312. (In Russ).

2. Potapov V.P., Nadeev A.P., Karpov M.A. Pathomorphological study of the chorion during pregnancy termination in I trimester. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Cerija: biologija, klinicheskaja medicina. 2012;10(2):180–185. (In Russ).

3. Rachkova O.V., Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P. Morphological characteristic of endometrium and chorionic villi at spontaneous abortion and physiological pregnancy. Vrach-aspirant. 2011;45(2.3):463–469. (In Russ).

4. Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P. Morphological and functional features of the extravillous cytotrophoblast and its microenvironment at the early spontaneous abortion. The progressive researchers «Science&Genesis». 2015;1:29–32. (In Russ).

5. Tral T.G., Tolibova G.Kh., Serdiukov S.B., Polyakova V.O. Morpho-functional evaluation of the causes of stilled pregnancy in the first trimester. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2013;LXII(3):83–87. (In Russ).

6. Vnutriutrobnoe razvitie cheloveka. Pod red. Milovanova A.P., Savel'evoy S.V. M.: MDV; 2006. (In Russ).

7. Milovanov A.P., Yerofeyeva L.M., Zolotukhina I.A., Aleksandrovich N.V. Morphogenesis of human placenta in the first trimester of gestation. *Morfologija*. 2011;139(2):72–76. (In Russ).
8. DaSilva–Arnold S., James J.L., Al–Khan A., Zamudio S., Illsley N.P. Differentiation of first trimester cytotrophoblast to extravillous trophoblast involves an epithelial–mesenchymal transition. *Placenta*. 2015;36(12):1412–1418. doi:10.1016/j.placenta.2015.10.013.
9. Gruzdev S.A., Khayrullin R.M., Milovanov A.P. About involvement of Kashchenko–Hofbauer cells in tissue metabolism of chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fundamentalnye issledovanija*. 2013;5–1:68–71. (In Russ).
10. Milovanov A.P. *Patologija sistemy mat–placenta–plod. Rukovodstvo dlja vrachej*. M.: Medicina; 1999. (In Russ).
11. *Mikroskopicheskaja tehnika. Rukovodstvo dlja vrachej i laborantov*. Pod red. Sarkisova D.S., Perova Ju.M.: Medicina; 1996. (In Russ).
12. Gruzdev S.A., Milovanov A.P., Kalashnikov A.S., Khayrullin R.M. About the significance of some producers of placental villi in the pathogenesis of the retrochorial hematoma at incomplete pregnancy. *Medicinskie nauki*. 2013;7(1):61–66. (In Russ).
13. Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P., Rachkova O.V. Morphological criteria of primary placental insufficiency. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: medicina*. 2011;55:34–39. (In Russ).

УДК: 618.14-006-076:616-096

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА «ТРУБНЫХ УГЛОВ» У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Петрова О. П.<sup>1</sup>, Романенко Н. М.<sup>2</sup>, Курина И. Я.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Гармония МЕД», 295011, г. Симферополь, ул. Козлова, 41, Россия

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия

<sup>3</sup>Отделение патоморфологии, ООО «Клиника Генезис», 295026, г. Симферополь, ул. Семашко, 4А, Россия

**Для корреспонденции:** Петрова Оксана Павловна, врач акушер-гинеколог, ООО «Гармония МЕД»,  
E-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

**For correspondence:** Oksana P. Petrova, doctor obstetrician-gynecologist, Harmony MED, E-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

### Information about authors:

Petrova O. P., <http://orcid.org/0000-0002-1098-0546>

Romanenko N. M., <http://orcid.org/0000-0001-6729-5833>

Kurina I. Ya., <http://orcid.org/0000-0002-8996-2059>

### РЕЗЮМЕ

Внутриматочная органическая патология представляет собой гетерогенную группу, включающую: очаговый аденомиоз, субмукозную лейомиому матки, полипы, синехии, артериовенозные мальформации. Топически внутриматочная патология, как правило, располагается ближе к устьям интерстициальных отделов маточных труб, где имеется переход эндометриального эпителия в цилиндрический эпителий труб – место, где наиболее часто идет процесс регенерации эндометрия. Проведено комплексное обследование 28 пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями. Клинические, ультразвуковые данные, результаты диагностической гистероскопии и патогистологического исследования позволили установить наличие органической внутриматочной патологии, преимущественно локализованной в трубных углах матки. Преобладающей патологией у обследованных женщин явились полипы и синехии. Изучены иммуногистохимические показатели (экспрессия p53, CD34) в удаленном материале, биоптате трубных углов и эндометрии стенок матки. Основная роль гена p53 – регуляция процессов деления и контроль стабильности генома. Ген p53 активирует ген – антиангиогенный фактор тромбоспондина 1 (связывая специфические рецепторы на поверхности эндотелиоцитов, он вызывает в них апоптоз), а также гены других ингибиторов ангиогенеза, что препятствует образованию новых сосудов. Для оценки уровня ангиогенеза в трубных углах и стенке матки использовался подсчет плотности сосудов с помощью специфического маркера эндотелиальных клеток CD34. Исследование показало, что в трубных углах матки, на стыке эндометриального и цилиндрического эпителиев, при патологических процессах в эндометрии нарушены процессы супрессии апоптоза и, как следствие, активация ангиогенеза, что ведет к локальному формированию функциональных и/или структурных изменений.

**Ключевые слова:** трубные углы матки, апоптоз, ангиогенез.

### PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE FORMATION OF THE «PIPE ANGLES» SYNDROME AMONG PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

Petrova O. P.<sup>1</sup>, Romanenko N. M.<sup>2</sup>, Kurina I. Ya.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Harmony MED, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Department of obstetrics and gynecology № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>3</sup>Department of pathomorphology, Clinic Genesis, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Intrauterine organic pathology is a heterogeneous group that includes: focal adenomyosis, submucous leiomyoma of the uterus, polyps, synechia, arteriovenous malformations. Topically the intrauterine pathology, as a rule, is located near orifice of the interstitial portions of the fallopian tubes, where there is a transition of the endometrial epithelium into the columnar epithelium of the tubes – the area where the process of regeneration of the endometrium most often takes place. A complex examination of 28 patients of reproductive age with abnormal uterine bleeding was performed. Clinical, ultrasound data, diagnostic hysteroscopy and pathohistological examination made it possible to establish the presence of an organic intrauterine pathology, mainly localized in the tubal angles of the uterus. The prevailing pathology of the examined women were polyps and synechia. Immunohistochemical indices (p53 expression, CD34) in the remote material, biopsy of tubal angles and endometrium of the uterine walls were studied. The main role of the p53 gene is regulation of fission processes and control of genome stability. The p53 gene activates the gene anti-angiogenic factor of thrombospondin-1 (binding specific receptors on the surface of endotheliocytes, it induces apoptosis in them), as well as the genes of other inhibitors of angiogenesis, which prevents

the formation of new vessels. To assess the level of angiogenesis in the tubal angles and the uterine wall, vascular density was calculated with the help of specific marker of endothelial cells of CD34. The research showed that in the tubal angles of the uterus, at the junction of the endometrial and columnar epithelium, the process of suppression of apoptosis and, as a consequence, the activation of angiogenesis, which leads to local formation of functional and/or structural changes, are violated when there are pathological processes in endomyometrium.

**Key words:** uterine tubal angles, apoptosis, angiogenesis.

В современной гинекологии остаются актуальными вопросы, связанные с формированием внутриматочной органической патологии, пролиферативными изменениями эндометрия, вплоть до развития злокачественной трансформации участков эндометрия у пациенток репродуктивного возраста [1]. Внутриматочная органическая патология представляет собой гетерогенную группу, включающую: очаговый аденомиоз, субмукозную лейомиому матки, полипы, синехии, артериовенозные мальформации. Среди внутриматочной патологии у женщин репродуктивного возраста преобладают полипы эндометрия (25%) [2]. По литературным данным, полипы эндометрия сочетаются с лейомиомой матки в 7–43% случаев, в 8–31% – с аденомиозом, в 10–19% – с хроническим эндометритом, в 17–24% – с воспалительными заболеваниями придатков матки и в 17,7–27% – с полипами канала шейки матки [3].

Топически внутриматочная патология, как правило, располагается ближе к устьям интерстициальных отделов маточных труб, где имеется переход эндометриального эпителия в цилиндрический эпителий труб – место, где наиболее часто идет процесс регенерации эндометрия. Существует мнение, что патологические процессы эндометрия возникают из резервных клеток базального слоя эндометрия [1, 4, 5].

Цель исследования – выявить патогенетические механизмы локального формирования патологии в трубных углах матки у пациенток репродуктивного возраста.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 28 пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кро-

вотечениями: менометроррагии были у 87% женщин, овуляторные кровотечения – у 13%. Критериями отбора было отсутствие патологии шейки матки и нарушений системы гемостаза. В анамнезе у 26 пациенток было бесплодие. Проведено общеклиническое обследование, биохимическое (в том числе коагулограмма), ультразвуковое исследование органов малого таза и определение уровня  $\beta$ -хорионического гонадотропина (для исключения прервавшейся маточной или эктопической беременности). Гистероскопия проводилась по стандартной методике, использовался диагностический гистероскоп с операционным каналом для получения материала из трубных углов матки. Всем пациенткам с внутриматочной патологией, располагавшейся в одном из трубных углов, производилось ее удаление с помощью ножниц и биопсийных щипцов; в противоположном, неизменном трубном угле – локальная биопсия и затем отдельное диагностическое выскабливание. Далее было проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленного материала, локального биоптата, образцов эндометрия. Исследования проводились на базе Общества с ограниченной ответственностью «Гармония МЕД» (г. Симферополь).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические, ультразвуковые данные, результаты диагностической гистероскопии и патогистологического исследования позволили установить наличие органической внутриматочной патологии. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Локализация внутриматочной органической патологии (n=28)

Вид внутриматочной органической патологии	Локализация органической патологии	
	В трубных углах, n	В стенке матки, n
Миоматозный узел	2	1
Очаговый аденомиоз	2	–
Артериовенозная мальформация	1	–
Полипы	20	4
Синехии	18	4
Очаговая гиперплазия	5	2
Сочетанная внутриматочная патология	27	5
Всего	75	16

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам диагностической гистероскопии видно, что внутриматочная органическая патология преимущественно была локализована в трубных углах матки (75). Преобладающей патологией у обследованных женщин явились полипы и синехии (20 и 18 соответственно).

В физиологических условиях при неповрежденных тканях процесс супрессии апоптоза и активации ангиогенеза не характерен [6]. Мы предположили, что в трубных углах, на стыке эндометриального и цилиндрического эпителиев, при патологических процессах в эндометрии различного генеза нарушен апоптоз и ангиогенез, в связи с чем были изучены маркеры p53 и CD34. Известно, что основная роль гена p53 – регуляция процессов деления и контроль стабильности генома. Этот ген постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим белком. Мутации гена p53 ведут к сверхэкспрессии этого белка, нарушению внутриклеточных механизмов регуляции клеточного цикла и не дают реализоваться апоптозу. Функция p53 состоит в том, чтобы избавлять организм от клеток с дефектами в дезоксирибонуклеиновой кислоте. Нарушение функции p53 в результате мутации приводит к усилению клеточной пролиферации. Иммуногистохимически (ИГХ) данный процесс выражается в отчетливом ядерном окрашивании [7, 8]. При интерпретации результатов ИГХ учитывается локализация и интенсивность окрашивания. В нашем исследовании при ИГХ p53 обнаружено интенсивное ядерное окрашивание клеток железистого и покровного эпителия эндометрия в удаленном материале и биоптатах, полученных из трубных углов. В тоже время в эндометрии стенок матки отмечается неравное ядерное окрашивание – 22% от общего количества эпителиальных клеток железистого эпителия эндометрия, в количественном отношении – 6 позитивных из 27 негативных в одной железе. Известно, что в физиологических условиях ген p53 активирует ген – антиангиогенный фактор тромбоспондина 1 (связывая специфические рецепторы на поверхности эндотелиоцитов, он вызывает в них апоптоз), а также гены других ингибиторов ангиогенеза, что препятствует образованию новых сосудов [8]. По-видимому, нарушение ангиогенеза в эндометрии, приводящего к возникновению функциональных и/или структурных изменений, является одним из этапов в патогенезе пролиферативного роста – «функция лепит структуру» [6, 9, 10]. Для оценки уровня ангиогенеза в трубных углах и стенке матки использовался подсчет плотности сосудов с помощью специфического маркера эндотелиальных клеток CD34 не менее, чем в 10 по-

лях зрения при увеличении 400. Количественная оценка плотности гемокapилляров в базальном слое эндометрия трубных углов показала позитивно окрашенные эндотелиальные клетки в 24 сосудах, в стенке матки – позитивно окрашенные эндотелиальные клетки определялись в 19 сосудах.

## ВЫВОДЫ

1. В трубных углах матки, на стыке эндометриального и цилиндрического эпителиев, при патологических процессах в эндометрии нарушен процесс супрессии апоптоза и, как следствие, активации ангиогенеза.

2. Комплексная оценка полученных данных позволила расширить представление о патогенетическом механизме формирования локальной органической патологии в трубных углах матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Уланкина О.Г. Клиническое значение состояния интерстициального отдела маточной трубы для гистерорезектоскопической абляции эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2002;3:100–103.
2. Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Кучукова М.Ю. Диагностика и лечение полипов эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(1):102–106.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. *Гистероскопия: атлас и руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. *Руководство по эндокринной патологии*. Под ред. Вихляевой Е.М. 3-е изд., доп. Ма: Медицинское информационное агентство; 2006.
5. Wright T.C. *Pathology of the Endometrium*. New York: Columbia University; 2009. Доступно по: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/oncology/2009/uterusColor.pdf>. Ссылка активна на 10.01.2017.
6. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. *Проблемы репродукции*. 1999;5:6–13.
7. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учебное пособие. М: Российский университет дружбы народов; 2008.
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Крицкая Н.Г. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;1(37):79–84.
9. Nishimori H., Shiratsuchi T., Urano T., Kimura Y., Kiyono K., Tatsumi K., Yoshida S., Ono M., Kuwano M., Nakamura Y., Tokino T. A novel brain-specific p53-target gene, BAI1, containing thrombospondin type 1 repeats inhibits experimental angiogenesis. *Oncogene*. 1997;15(18):2145–2150.

10. Багаев С.Н., Захаров В.Н., Орлов В.А. Законы ветвления кровеносных сосудов. Российский журнал биомеханики. 2002;6(4):13–29.

## REFERENCES

1. Ulankina O.G. Clinical significance of the state of the interstitial part of the uterine tube for hysteroscopic ablation of the endometrium. *Akusherstvo i ginekologija*. 2002;3:100–103. (In Russ).

2. Khuzhokova I.N., Sarkisov S.E., Ulankina O.G., Kuchukova M.Yu. Diagnosis and treatment of endometrial polyps. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(1):102–106. (In Russ).

3. Saveleva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. *Gisteroskopija: atlas i rukovodstvo*. M.: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ).

4. *Rukovodstvo po jendokrinnoj patologii*. Pod red. Vihljaevoj E.M. 3-e izd., dop. Ma: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2006. (In Russ).

5. Wright T.C. *Pathology of the Endometrium*. New York: Columbia University; 2009. Dostupno po: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/>

[oncology/2009/uterusColor.pdf](http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/oncology/2009/uterusColor.pdf). Ssylka aktivna na 10.01.2017.

6. Burlev V.A., Pavlovich S.V. Angiogenesis and angiogenic growth factors in the regulation of the female reproductive system. 1999;5:6–13. (In Russ).

7. Babichenko I.I., Kovjazin V.A. *Novye metody immunogistohimicheskoj diagnostiki opuholevogo rosta: uchebnoe posobie*. M: Rossijskij universitet družby narodov; 2008. (In Russ).

8. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Kritskaya N.G. Immunohistochemical prognostic criteria for endometrial cancer. *Sibirskij onkologičeskij zhurnal*. 2010;1(37):79–84. (In Russ).

9. Nishimori H., Shiratsuchi T., Urano T., Kimura Y., Kiyono K., Tatsumi K., Yoshida S., Ono M., Kuwano M., Nakamura Y., Tokino T. A novel brain-specific p53-target gene, BAI1, containing thrombospondin type 1 repeats inhibits experimental angiogenesis. *Oncogene*. 1997;15(18):2145–2150.

10. Bagayev S.N., Zakharov V.N., Orlov V.A. Laws of branching of blood vessels. *Rossijskij zhurnal biomehaniki*. 2002;6(4):13–29. (In Russ).

УДК: 617.751-053.5:616-082:37

## МОДЕЛЬ СТРАТИФИКАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА СО СНИЖЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Плескач Е. С.<sup>1</sup>, Романенко Н. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Гармония МЕД», 295011, г. Симферополь, ул. Козлова, 41, Россия

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия

**Для корреспонденции:** Плескач Екатерина Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ООО «Гармония МЕД»,

E-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

**For correspondence:** Ekaterina S. Pleskach, doctor obstetrician-gynecologist, Harmony MED, E-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

### Information about authors:

Pleskach E. S., <http://orcid.org/0000-0002-0139-8167>

Romanenko N. M., <http://orcid.org/0000-0001-6729-5833>

### РЕЗЮМЕ

В статье приведена модель стратификации индивидуальных факторов риска тромбофилии у пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом. По результатам клинико-гемостазиологического обследования на прегравидарном этапе пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом, отягощенным личным и семейным анамнезом и наличием соматической патологии определены показания для проведения генетического тестирования. Выявлены мультигенные формы мутаций как маркеры риска тромботических событий. Сделан вывод о необходимости проведения комплексной профилактической терапии тромбофилии в естественном фертильном цикле, в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и во время беременности, что позволит избежать синдрома потери и таких акушерских осложнений, как тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, HELLP-синдром, которые нередко угрожают жизни пациенток.

**Ключевые слова:** тромбофилия, поздний фертильный возраст.

## MODEL OF STRATIFICATION OF INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR THROMBOPHILIA AMONG PATIENTS OF LATE FERTILE AGE WITH REDUCED REPRODUCTIVE POTENTIAL

Pleskach E. S.<sup>1</sup>, Romanenko N. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Harmony MED, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Department of obstetrics and gynecology № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article presents a model of stratification of individual risk factors for thrombophilia among patients of late fertile age with a reduced reproductive potential. According to the results of the clinical-hemostasiological examination at the pre-graded stage of patients of late fertile age with reduced reproductive potential with burdened personal and familial history and the presence of somatic pathology, indications for genetic testing have been determined. Multigene forms of mutations have been identified as markers of the risk of thrombotic events. It was concluded that complex preventive therapy of thrombophilia should be carried out in the natural fertile cycle, in the cycle of assisted reproductive technologies and during pregnancy, that will help avoid fetal loss syndrome and such obstetric complications as severe gestosis, premature detachment of normally situated placenta, HELLP-syndrome which threaten patients' lives.

**Key words:** thrombophilia, late fertile age.

На рубеже XX–XXI веков отмечается тенденция увеличения числа женщин, решивших родить первого ребенка в 35 лет и старше. К этому возрасту снижается репродуктивный потенциал и появляется ряд хронических заболеваний, метаболических нарушений, поэтому существенно возрастает риск осложнений беременности, в

первую очередь, приводя к ее потере. В связи с этим, важно у такой пациентки сохранить, возможно, первую и последнюю беременность в ее жизни. Наиболее частой причиной синдрома потери плода являются дефекты гемостаза – тромбофилия (приобретенного или наследственного характера). По обобщенным данным мировой

литературы, роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет от 40% до 75% [1–4]. Доказана также роль тромбофилии в патогенезе таких акушерских осложнений, как тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, HELLP-синдром, которые нередко угрожают жизни пациенток [1, 5]. Несмотря на многообразие этиологических факторов невынашивания, клинические проявления потери беременности являются универсальными: наиболее часто встречается сосудистый вариант – отслойка трофобласта (хориона, плаценты) от децидуальной оболочки. Процесс отслойки сопровождается усилением провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток, обуславливающей дисфункцию эндотелия и гиперкоагуляцию – важнейшие звенья патогенеза невынашивания [6, 7]. Тромбофилия, как форма нарушения гемостаза, приводит к артериальным и/или венозным тромбозам в месте имплантации плодного яйца или в кровеносных сосудах плаценты, отслойке трофобласта (хориона, плаценты) от децидуальной оболочки и, как результат, к потере беременности, а также к артериальному и венозному тромбоэмболизму у пациентки [5, 8–10].

Цель исследования – создание модели полноценного клинико-лабораторного обследования у пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники Общества с ограниченной ответственностью «Гармония МЕД» (г. Симферополь) на этапе прегравидарной подготовки проведено комплексное обследование 27 пациенток позднего фертильного возраста (35–45 лет) со сниженным репродуктивным потенциалом, имевших отягощенный личный и семейный анамнез, планируемую 1-ую беременность в естественном цикле или в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Критериями отбора служили отсутствие анатомических аномалий репродуктивных органов, системных аутоиммунных, эндокринных заболеваний (включая заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), антифосфолипидного синдрома (АФС), резус-конфликта, хромосомной патологии, острых и

хронических инфекционных процессов. Проведено клинико-гемостазиологическое обследование (общеклинический анализ крови развернутый, гемостазиограмма расширенная, гомоцистеин, протеин С, протеин S); исследован гормональный профиль (фолликулостимулирующий гормон, антимюллеров гормон, эстрадиол, ингибин В, прогестерон, тиреотропный гормон, Т4 свободный, пролактин); липидный профиль (липопротеины низкой и высокой плотности, холестерин, триглицериды); проведен пероральный глюкозотолерантный тест, инсулин, индекс Нома. Проведено обследование на выявление очагов инфекции, в том числе урогенитальной – микробиологическое и микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, полимеразная цепная реакция на *Chlamidia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes I/II*, посев средней порции мочи. Для исключения хронического эндометрита проведена пайпель-биопсия.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе прегравидарной подготовки обследованы 27 пациенток позднего фертильного возраста (более 35 лет). Отягощенный семейный анамнез (репродуктивные потери неустановленного генеза у родственниц 1–2 поколения, наличие инсультов и инфарктов миокарда у родственников на глубину 2–3 поколений) был у 25 пациенток, отягощенный личный анамнез (эссенциальная артериальная гипертензия) – у 7, метаболический синдром – у 19, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 8, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения – у 3, синдром поликистозных яичников – у 5, вредные привычки (курение) – у 2.

На основании результатов клинико-гемостазиологического обследования установлено: снижение активности физиологических антикоагулянтов (антитромбина III <70%, протеина С <60%, протеина S <55%); повышение уровня гомоцистеина >15 мкмоль/л; изменение коагуляционных тестов (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса, тромбинового времени) и концентрации фибриногена; тромбоцитопения (табл.).

Таблица

Маркеры риска тромбофилии (n=27)

Маркеры	n
Дефицит антитромбина III	2
Дефицит протеина С	3
Дефицит протеина S	4

Продолжение таблицы

Гипергомоцистеинемия	8
Изменение коагуляционных тестов и концентрации фибриногена	7
Тромбоцитопения	3
Сочетание маркеров	17

## ОБСУЖДЕНИЕ

Модельная систематизация анамнестических данных, анализ клинических симптомов, полученных результатов клинко-гемостазиологического обследования не дает возможности выявления тромбофилии только одним методом, поскольку каждый из них несет различную информативность, необходимо генетическое тестирование [1, 8]. Всем пациенткам проведено молекулярно-генетическое исследование генов системы гемостаза: F2, F5, MTHFR, MTR, MTRR, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, F7, PAI-1. Для исключения АФС определены IgM и IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину, IgM и IgG к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт.

На основании результатов обследования, тромбофилии были представлены: тромбофилия высокого риска – гомозиготная форма F5 (n=1); сочетанные формы тромбофилии (n=26): F5 гетерозиготная форма в сочетании с PAI-1 и полиморфизмом гена MTHFR (n=2), PAI-1 и полиморфизм гена MTHFR (n=12), FGB и полиморфизм MTHFR (n=4), ITGB3 + ITGA2 + PAI-1 (n=8), то есть преобладали мультигенные формы тромбофилии.

В естественном фертильном цикле, в цикле ВРТ назначена комплексная профилактическая терапия тромбофилии и продолжена во время беременности с коррекцией дозы (фемибийон, фолафин, утрожестан, клексан) под контролем лабораторных показателей (Д-димер, продукты деградации фибрина, растворимые комплексы фибрин-мономера, АЧТВ, анти-Ха-активность) и клинической оценки течения беременности (отсутствие дисфункции плаценты, синдрома задержки внутриутробного развития плода, тяжелых форм гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты). У всех пациенток (n=27) роды в срок, дети живы, оценены по шкале Апгар 8–9 баллов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная модель стратификации факторов риска у пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом позволила выявить сочетание высоких интегральных показателей коагуляции и различных форм тромбофилии.

2. Выявление мультигенных форм мутаций как маркеров риска тромботических событий в сочетании с дополнительными факторами (метаболиче-

ский синдром, артериальная гипертензия) следует рассматривать как предикторы репродуктивных потерь у пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом.

3. Созданная модель стратификации факторов риска тромбофилии у пациенток позднего фертильного возраста со сниженным репродуктивным потенциалом позволила избежать потери беременности и перевести риск непредотвратимой материнской смерти от венозных тромбоэмболических осложнений в «управляемый, предотвратимый».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Панкова О.Ю. Невынашивание беременности. М.: БИНОМ; 2015.
3. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. Журнал акушерства и женских болезней. 2008;LVII(4):89–95.
4. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П. Ведение беременных с тромбофилией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(4):79–81.
5. Макацария А.Д., Бреннер Б., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике: руководство. М: Медицинское информационное агентство; 2016.
6. Кузнецова И.В., Бриль Ю.А., Симоновская Х.Ю. Ретрохориальные гематомы. Эволюция сознания. StatusPraesens. 2015;5(28;11):89–95.
7. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмулина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? Журнал акушерства и женских болезней. 2010;LIX(1):18–30.
8. Горовенко Н.Г., Россоха З.И., Кирьяченко С.П. Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекоменда-

ций). Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013;6(70):5–9.

9. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Под ред. Макария А.Д. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.

10. Довгань А.А. Особенности клинической характеристики женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Здоровье женщины. 2014;2(88):127–128.

## REFERENCES

1. Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Savel'evoj G.M., Suhij G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media; 2015. (In Russ).

2. Pankova O.Ju. Nevynashivanie beremennosti. M.: BINOM; 2015. (In Russ).

3. Kornjushina E.A., Zainulina M.S. Abnormalities of coagulation system, methods of their correction and pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and miscarriage. Journal of obstetrics and female diseases. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2008;LVII(4):89–95. (In Russ).

4. Krasnopol'skii V.I., Petrukhin V.A., Mel'nikov A.P. Management of pregnant women with thrombophilia. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2013;13(4):79–81. (In Russ).

5. Makarija A.D., Brenner B., Bidadze V.O., Akin'shina S.V. Sistemnyj venoznyj i arterial'nyj trombojembolizm v akushersko-ginekologicheskoj praktike: rukovodstvo. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2016. (In Russ).

6. Kuznecova I.V., Bril' Ju.A., Simonovskaja H.Ju. Subchorionic hematoma. The evolution of consciousness. StatusPraesens. 2015;5(28;11):89–95. (In Russ).

7. Zainulina M.S., Kornjushina E.A., Bikmullina D.R. Thrombophilia: etiological factor or pathogenetic aspect of pregnancy complications? Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2010;LIX(1):18–30. (In Russ).

8. Gorovenko N.G., Rossokha Z.I., Kiryachenko S.P. The role of genetic testing in the diagnosis and treatment of inherited thrombophilia in obstetric-gynecological practice (review of clinical protocols and guidelines). Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny. 2013;6(70):5–9. (In Russ).

9. Trombogemorragicheskie oslozhenija v akushersko-ginekologicheskoj praktike. Pod red. Makarija A.D. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2016. (In Russ).

10. Dovgan A.A. Features of the clinical characteristic of women with reproductive losses in anamnesis. Zdorov'e zhenshhiny. 2014;2(88):127–128. (In Russ).

УДК: 618.11-006.2-008.6

## ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Погорелова Т. Н., Каушанская Л. В., Гунько В. О., Корнилов А. А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, Россия

**Для корреспонденции:** Погорелова Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, E-mail: tnp.rniiap@yandex.ru

**For correspondence:** Tatiana N. Pogorelova, Dr. sci. biol., professor, the head of the department of biomedical problems in obstetrics, gynecology and pediatrics, Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, E-mail: tnp.rniiap@yandex.ru

### Information about authors:

Pogorelova T. N., <https://orcid.org/0000-0002-0400-0652>

Kaushanskaya L. V., <https://orcid.org/0000-0001-8574-6394>

Gunko V. O., <https://orcid.org/0000-0001-8607-9052>

Kornilov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-0662-6453>

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение продукции оксида азота и его производных у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Обследовано 72 женщины репродуктивного возраста, из которых 25 клинически здоровых женщин составили контрольную группу и 47 пациенток с СПКЯ – основную группу. Суммарное содержание метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) определяли с помощью реакции Грисса. Активность NO-синтазы оценивали по увеличению количества оксида азота из аргинина в присутствии кофермента реакции никотинадениндинуклеотидфосфата. Концентрацию пероксинитрита и других нитропроизводных (нитрозоглутатиона, нитрозотирозина) измеряли спектрофотометрически по характерным для них полосам поглощения.

Исследования были проведены в динамике наблюдения за пациентками.

По результатам первичных исследований женщины с СПКЯ были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – с нормальными величинами изученных метаболитов и 2-я подгруппа – с отклонениями от аналогичных величин в контрольной группе. Продукция оксида азота и активность NO-синтазы у пациенток 2-й подгруппы достоверно снижена, а содержание пероксинитрита, напротив, повышено. Такая же направленность изменений характерна для других нитропроизводных. Наиболее показательным является выраженное падение соотношения содержания эндогенного оксида азота и пероксинитрита. С учетом важной роли изученных соединений в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальных функций женщины 2-й подгруппы были отнесены к группе риска по возможности развития сердечно-сосудистой патологии. Дальнейшие биохимические и функциональные исследования подтвердили информативность этих показателей в предикции сердечно-сосудистых нарушений при СПКЯ.

Использование предложенных прогностических тестов у женщин с СПКЯ позволяет выявить возможность развития сердечно-сосудистых повреждений и своевременно проводить патогенетическую терапию этой патологии.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, метаболиты оксида азота, сердечно-сосудистая патология.

## THE INFLUENCE OF NITRIC OXIDE AND IT'S DERIVATIVES FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Pogorelova T. N., Kaushanskaya L. V., Gunko V. O., Kornilov A. A.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

### SUMMARY

The aim of the study was to investigate the production of nitric oxide and its derivatives in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Surveyed 72 women of reproductive age, of which 25 clinically healthy women constituted the control group and 47 patients with PCOS – the main group. The total content of metabolites of nitric oxide (nitrates and nitrites) were determined using the Griss reaction. The activity of NO-synthase was evaluated by the increase in the number of nitric oxide from arginine in the presence of the coenzyme of the reaction of nicotinamide adenine dinucleotide. The concentration of peroxynitrite and other nitro-derivatives (nitrosoglutathione, nitrotyrosine) was measured spectrophotometrically according to their characteristic absorption bands.

Studies were conducted during the follow-up of patients.

The results of the primary studies, women with PCOS were divided into two subgroups: the 1st subgroup with normal values of the studied metabolites and the 2nd subgroup deviations from similar values in the control group. The production of nitric oxide and activity of NO-synthase in patients of the 2nd subgroup significantly reduced, and the content of peroxynitrite, in contrast, increased. The same trend of changes is characteristic for nitro-derivatives. The most significant is a marked decrease in the content ratio of endogenous nitric oxide and peroxynitrite. Given the important role of the investigated compounds in the regulation of vascular tone and endothelial functions, women of the 2nd subgroup were related to risk for the possibility of developing cardiovascular disease. Further biochemical and functional studies have confirmed the informative value of these indicators in cardiovascular disorders in PCOS.

Using the proposed prognostic test in women with PCOS allows you to identify the possibility of developing cardiovascular damage and in a timely to carry out pathogenetic treatment of this pathology.

**Key words:** polycystic ovarian syndrome, metabolites of nitric oxide, cardiovascular disease.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой наиболее распространенную форму эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста и является одной из причин бесплодия у 5–15% женщин [1]. В настоящее время СПКЯ рассматривается как частное проявление метаболического синдрома, так как основные составляющие последнего являются и основными симптомами СПКЯ [2]. Так, у 20–30% больных с СПКЯ отмечено нарушение толерантности к глюкозе, у 40% – инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Нарушением жирового обмена страдает около половины больных СПКЯ. Эти данные находят свое объяснение в том, что гиперинсулинемия может быть непосредственной причиной гиперандрогении, так как секреция андрогенов в яичниках регулируется не только лютеинизирующим гормоном, но и инсулином. Кроме того, показано, что в фолликулогенезе активно участвует инсулиноподобный фактор роста [3].

Большинство исследователей связывают гиперинсулинемию при СПКЯ с инсулинорезистентностью [4]. В то же время не исключается возможность развития при данном заболевании дисфункции  $\beta$ -клеток, что может сопровождаться гиперинсулинемией. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину обнаруживается при СПКЯ в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Приведенные данные позволяют полагать, что у многих женщин с метаболическим синдромом может со временем развиться СПКЯ. Такие метаболические проявления СПКЯ как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенная способность к гиперкоагуляции, нарушение фибринолиза, а также гипертония рассматриваются как факторы риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с СПКЯ [5]. По данным литературы, если риск развития гиперплазии эндометрия у пациенток с СПКЯ возрастает в 3 раза, то инфаркта миокарда – в 7 раз [6].

Важной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), составляющей более по-

ловины всех случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы, является, как известно, гипоксия, изменяющая ключевые физиологические и биохимические процессы в организме. К числу последних относится модификация окислительного метаболизма, нарушение продукции свободных радикалов, что, очевидно, приводит к эндотелиальной дисфункции. Как показали ранее проведенные нами исследования, такие изменения имеют место у пациенток с СПКЯ [7].

Несмотря на успехи, достигнутые в восстановлении репродуктивной функции при данной патологии, весьма ограничен своевременный (до проявления клинических признаков патологии) контроль за состоянием других жизненно важных систем организма, в частности сердечно-сосудистой, необходимый для реализации задач предиктивно-превентивной и персонализированной медицины. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности разработки методов прогнозирования возможного развития сердечно-сосудистой патологии у женщин с СПКЯ.

Важнейшим регулятором сосудистого тонуса и состояния сосудистой стенки является вазодилататор оксид азота (NO). Он служит ключевой сигнальной молекулой, участвующей в регуляции различных биохимических и физиологических процессов в организме. Этот радикал тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов, регулирует кислород-транспортные процессы [8]. Уменьшение продукции NO нарушает баланс вазоактивных компонентов и приводит к редукации кровотока. Указанные метаболические функции определяют его значение в деятельности сердечно-сосудистой системы, а изменение интенсивности синтеза и степени депонирования в клетках стенок кровеносных сосудов и кардиомиоцитах может играть важную роль в патогенезе заболеваний этой системы [9].

Целью настоящей работы явилось изучение содержания метаболитов оксида азота (обозначаемых в мировой литературе NOx), его производных и активности NO-синтазы у женщин с СПКЯ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводили на базе клинических и научных подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России) (консультативная поликлиника, гинекологическое отделение, отдел медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии). Под наблюдением находились 72 женщины в возрасте от 24 до 40 лет, давшие информированное согласие на расширенный алгоритм исследования. Критериями включения в исследование служили: репродуктивный возраст, отсутствие декомпенсированных форм экстрагенитальной патологии, в том числе пороков сердца, нарушение менструального цикла. Критериями исключения являлись: гиперлактинемия, синдром гиперандрогении надпочечникового генеза, синдром Кушинга, период перименопаузы. Контрольная группа была представлена 25 здоровыми женщинами репродуктивного возраста с сохраненными менструальной и детородной функциями. Основная группа включала 47 пациенток с СПКЯ и была ретроспективно разделена на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли 33 женщины с нормальным уровнем в сыворотке крови NOx и его производных, вторую подгруппу составили 14 женщин, у которых содержание этих метаболитов отличалось от физиологических величин. Пациентки основной группы страдали бесплодием на протяжении 4–6 лет, в течение которых они наблюдались в ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России. Пациенткам основной группы проводилась терапия метаболического синдрома и коррекция СПКЯ в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения России (№ 572н от 01 ноября 2012 года) и клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», разработанными в соответствии со статьей № 323–ФЗ от 21 ноября 2011 года. Всем женщинам было проведено комплексное

клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование, оценку гормонального статуса, состояния углеводного обмена, индекса массы тела, определение чувствительности к инсулину, липидного профиля по стандартным методикам. Диагноз СПКЯ подтверждали в соответствии с критериями Роттердармского консенсуса по СПКЯ [10].

Материалом для специальных биохимических исследований служила сыворотка крови. Эндогенный уровень оксида азота в форме нитрит-аниона после энзиматического восстановления нитратов в нитриты определяли с помощью реакции Грисса наборами фирмы «R&D» (Соединённые Штаты Америки (США)) в соответствии с протоколами фирмы производителя. Оптическую плотность цветного раствора, полученного после окончания реакции, регистрировали на спектрофотометре UV-Visible Spectrophotometer Evolution 300 (США). Концентрацию пероксинитрита и других нитропроизводных измеряли спектрофотометрически по характерным полосам поглощения при 302, 338 и 438 нм с использованием соответствующих коэффициентов экстинкции [11]. Активность NO-синтазы оценивали по увеличению продукции NO из L-аргинина в присутствии восстановленного никотинадениндинуклеотидфосфата.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0 фирмы «StatSoft. Jnc»). Результаты оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные содержания оксида азота, его производных и активность NO-синтазы в сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 1. Средние показатели цикла оксида азота у женщин с СПКЯ через 2–2,5 года после первого исследования приведены в таблице 2. Следует отметить, что повторные исследования проведены почти у всех женщин, ранее обследовавшихся по расширенному алгоритму (42 пациентки с СПКЯ из 47).

Таблица 1

Содержание оксида азота, его производных и активность NO-синтазы в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Основная группа	
		1 подгруппа (n=33)	2 подгруппа (n=14)
Метаболиты оксида азота – NOx (мкмоль/л)	32,6±1,6	33,4±1,7	25,3±1,2**/••
Пероксинитрит (мкмоль/л)	6,31±0,52	5,92±0,54	8,40±0,62*/•••
Нитрозоглутатион (мкмоль/л)	0,87±0,07	0,91±0,08	1,30±0,09***/••

Продолжение таблицы 1

Нитрозотирозин (мкмоль/л)	0,15±0,02	0,16±0,01	0,22±0,02*/•
NO-синтаза (мкмоль/мин./л)	16,31±1,3	18,63±1,50	11,23±0,80**/••

**Примечание:** достоверные отличия между: \* – контрольной группой и 2-й подгруппой, • – 1-й и 2-й подгруппами, \*- p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001; данные представлены в виде средней величины ± стандартной ошибки среднего.

Таблица 2

Содержание оксида азота, его производных и активность NO-синтазы в сыворотке крови в динамике наблюдения за пациентками с СПКЯ

Показатель	Основная группа	
	1 подгруппа (n=29)	2 подгруппа (n=13)
Метаболиты оксида азота – NOx (мкмоль/л)	34,6±3,1	18,5±1,6••
Пероксинитрит (мкмоль/л)	6,32±0,72	10,21±1,2••
Нитроглютацион (мкмоль/л)	0,85±0,08	1,45±0,2••
Нитрозотирозин (мкмоль/л)	0,16±0,02	0,27±0,02••
NO-синтаза (мкмоль/мин./л)	16,93±1,23	9,32±0,61•••

**Примечание:** достоверные отличия между: \* – контрольной группой и 2-й подгруппой, • – 1-й и 2-й подгруппами, \*- p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001; данные представлены в виде средней величины ± стандартной ошибки среднего.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из таблицы 1, у женщин 2-й подгруппы содержание метаболитов оксида азота достоверно снижено в среднем на 23% по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе и 1-й подгруппе. Обратная динамика наблюдается для пероксинитрита, нитроглютагона и нитрозотиозина, содержание которых повышено в указанной подгруппе относительно контроля на 33%, 49% и 40% соответственно. Степень увеличения этих показателей по сравнению с таковыми в 1-й подгруппе составляет соответственно 42%, 43% и 23%. Активность NO-синтазы (фермента, обеспечивающего продукцию NO из аргинина) снижена на 31% и 39%, чем объясняется аналогичное по направленности изменение количества NOx. Что касается пероксинитрита, то этот продукт взаимодействия NO с супероксиданионом, являющимся одной из активных форм кислорода, обладает сильными оксидантными свойствами и большей реакционной способностью, чем оксид азота. Рост продукции пероксинитрита вызывает весьма серьезные метаболические последствия вплоть до окислительного стресса, также способствующие развитию функциональных нарушений в клетках миокарда [12]. Аналогичные последствия может вызывать и накопление других нитропроизводных,

которое приводит к нарушению биохимических процессов, протекающих с участием тирозина и глутатиона (редокс-реакции, протеосинтез, синтез гормонов). В связи с этим женщины 2-й подгруппы могут быть отнесены к группе риска по возможности развития сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца, и требуют дополнительного функционального и метаболического контроля за состоянием миокарда.

Пациентки обеих подгрупп продолжали наблюдаться амбулаторно в консультативной поликлинике института, где им проводилось дообследование и по показаниям назначался очередной курс терапии. Наряду с комплексом стандартных исследований для оценки динамики течения СПКЯ и метаболического синдрома проводилось повторное исследование показателей цикла оксида азота. Информативность и точность предложенных биохимических методов для суждения о возможности развития сердечно-сосудистой патологии прослеживается на следующих клинических примерах.

Больная П-ва, 32 года, наблюдалась и получала лечение в ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России в течение 5 лет. Диагноз: СПКЯ (на фоне гиперандрогении, относительной гипоестрогении), метаболический синдром, манифестирующий нарушенной толерантностью к глюкозе, дислипотеинемией.

В анамнезе – в течение двух лет периодическое повышение артериального давления (АД) до 135/85 мм рт. ст. Больная была отнесена к группе риска по возможности развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем при очередном клинико-лабораторном обследовании наряду с определением содержания стероидных гормонов, оценкой углеводного и жирового обменов ей дополнительно было проведено исследование в сыворотке крови содержания метаболитов оксида азота и пероксинитрита, которые составили соответственно 31,5 мкмоль/л и 6,3 мкмоль/л, то есть находились в границах нормативных величин. Данные показатели позволяют сделать заключение об отсутствии риска по развитию ИБС у данной пациентки, и она была отнесена к подгруппе 1. Через два года при очередном обращении и объективном обследовании – АД – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 уд./мин., тоны сердца ритмичные, шумов нет. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Электрокардиограмма (ЭКГ) в покое – без особенностей. Общий анализ крови, общий анализ мочи – в норме. Уровень общего холестерина – 5,6 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 3,6 ммоль/л, глюкоза – 6,1 ммоль/л. Содержание NOx – 31,5 мкмоль/л, пероксинитрита – 5,7 мкмоль/л. Клинических признаков ИБС нет, что подтверждает точность и информативность этих показателей в прогнозе ИБС у женщин с СПКЯ.

Больная К-ва, 34 года. Диагноз: СПКЯ, метаболический синдром. Наблюдается и получает лечение в ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России в течение 6 лет. По показателям стероидных гормонов, углеводного и жирового обменов, соматическому статусу отнесена к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем во время очередного клинико-лабораторного обследования ей было проведено определение показателей NOx и пероксинитрита, которые составили 26,3 мкмоль/л и 7,9 мкмоль/л соответственно, что подтвердило правомерность ее отнесения к подгруппе 2. При очередном обращении в консультативную поликлинику ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России через 2,5 года после первого исследования показателей оксида азота у больной появились жалобы на боли давящего характера слева от грудины, иррадиирующие в левую лопатку, особенно после интенсивной нагрузки, длящиеся 15–30 минут, купируются приемом нитроглицерина, однако через некоторое время появляются вновь. Лабораторное обследование выявило повышение уровня общего холестерина до 6,4 ммоль/л, триглицеридов – 2,6 ммоль/л, ЛПВП – 2,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,2 ммоль/л, снижение уровня NOx до 20,2 мкмоль/л и повышение пероксинитрита до 8,6 мкмоль/л. Объективно:

АД 145/100 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, шумов нет. На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 85 уд./мин., признаки ишемической депрессии в сегментах St в отведениях I и II, V5–V6. Диагноз: ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса. Таким образом, прогноз, сделанный по показателям NOx и пероксинитрита, подтвердился.

При изучении содержания оксида азота, его производных и активности NO-синтазы в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ через 2–2,5 года после первого исследования (табл. 2) видно, что содержание изученных биохимических показателей в сыворотке крови женщин, у которых на фоне СПКЯ в динамике наблюдения не развилась сердечно-сосудистая патология (подгруппа 1), остаётся практически неизменным, в то время как в подгруппе 2 обнаружены достоверные отличия (от 45% до 70% для разных показателей). Причем у всех 13 пациенток 2-й подгруппы, обратившихся в консультативную поликлинику ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, наблюдались признаки кардиальной патологии, как субъективного, так и объективного характера: жалобы на боли в области сердца, сопровождающиеся тахикардией, частыми приступами гипертонии и изменениями на ЭКГ в миокарде нижне-боковой или передней стенки левого желудочка (или их сочетанием) ишемического генеза.

Важно отметить, что наиболее информативным для прогнозирования ишемической болезни сердца у женщин с СПКЯ является соотношение показателей NOx и пероксинитрита, которое отражает динамику одновременно двух активных метаболитов, суммируя их негативные последствия, что повышает объективность и достоверность прогностического теста. В контрольной группе величина этого соотношения при первичном исследовании была равна 5,1, в 1-й подгруппе основной группы – 5,6, во 2-й подгруппе – 3,0. При повторном исследовании в 1-й подгруппе – 5,4, во 2-й подгруппе – 1,8. Такое низкое соотношение NOx/пероксинитрит свидетельствует о значительных нарушениях как в регуляции кровотока, так и в состоянии эндотелия сосудов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, материалы настоящей работы свидетельствуют о том, что течение СПКЯ может сопровождаться нарушением продукции оксида азота и его высокореактивных производных, негативно влияющих на метаболические и функциональные процессы в организме женщины, в том числе на тонус сосудов, скорость кровотока, состояние эндотелия сосудов.

Результаты настоящего исследования позволили предложить объективные тесты прогнозирования сердечно-сосудистой патологии у пациенток с СПКЯ и своевременно проводить превентивную терапию.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex conditions with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
2. Caserta D., Adducchio G., Picchia S., Ralli E., Matteucci E., Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(6):397–402. doi: 10.3109/09513590.2014.887673.
3. Rojas J., Chavez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejias J., Calvo M., Bermudez V. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int. J. Reprod. Med.* 2014;2014:719050. doi: 10.1155/2014/719050.
4. Barber T.M., Dimitriadis G.K., Andreou A., Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin. Med. (Lond).* 2015;15 Suppl. 6:s72–76. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s72.
5. Paterakis T.S., Diamanti-Kandaraki E. Aspects of cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Curr. Obes. Rep.* 2014;3(4):377–386. doi: 10.1007/s13679-014-0127-6.
6. Baldani D.P., Skrgatic L., Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:786362. doi: 10.1155/2015/786362.
7. Орлов В.И., Каушанская Л.В., Погорелова Т.Н., Сагамонова К.Ю., Дурницына О.А. Окислительная деструкция белков у женщин с синдромом поликистозных яичников после оперативного лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2004;4(3):8–10.
8. Bohlen H.G. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr. Physiol.* 2015;5(2):808–823. doi: 10.1002/cphy.c140052.
9. Smiljić S., Nestorović V., Savić S. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance. *Med. Pregl.* 2014;67(9–10):345–352. doi: 10.2298/MPNS1410345S.
10. RotterdamESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19(1):41–47.
11. Лобышева И.И., Сереженков В.А., Ванин А.Ф. Взаимодействие динит-розильных тиолсодержащих комплексов железа с пероксинитритом и перекисью водорода in vitro. *Биохимия.* 1999;64(2):194–200.
12. Pall M.L. The NO/ONOO-cycle as the central cause of heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(11):22274–22330. doi: 10.3390/ijms141122274.

2013;14(11):22274–22330. doi: 10.3390/ijms141122274.

## REFERENCES

1. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex conditions with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
2. Caserta D., Adducchio G., Picchia S., Ralli E., Matteucci E., Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(6):397–402. doi: 10.3109/09513590.2014.887673.
3. Rojas J., Chavez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejias J., Calvo M., Bermudez V. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int. J. Reprod. Med.* 2014;2014:719050. doi: 10.1155/2014/719050.
4. Barber T.M., Dimitriadis G.K., Andreou A., Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin. Med. (Lond).* 2015;15 Suppl. 6:s72–76. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s72.
5. Paterakis T.S., Diamanti-Kandaraki E. Aspects of cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Curr. Obes. Rep.* 2014;3(4):377–386. doi: 10.1007/s13679-014-0127-6.
6. Baldani D.P., Skrgatic L., Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:786362. doi: 10.1155/2015/786362.
7. Orlov V.I., Kaushanskaya L.V., Pogorelova T.N., Sagamonova K.Yu., Durnicyna O.A. Oxidative destruction of protein in women with polycystic ovary syndrome after surgical treatment. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2004;4(3):8–10. (In Russ).
8. Bohlen H.G. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr. Physiol.* 2015;5(2):808–823. doi: 10.1002/cphy.c140052.
9. Smiljić S., Nestorović V., Savić S. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance. *Med. Pregl.* 2014;67(9–10):345–352. doi: 10.2298/MPNS1410345S.
10. RotterdamESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004;19(1):41–47.
11. Lobysheva I.I., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. Interaction of peroxynitrite and hydrogen peroxide with dinitrosyl iron complexes containing thiol ligands in vitro. *Biohimija.* 1999;64(2):194–200. (In Russ).
12. Pall M.L. The NO/ONOO-cycle as the central cause of heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(11):22274–22330. doi: 10.3390/ijms141122274.

УДК: 616-053.36:618.177-089.888.11.

## ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОГО И БИОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Пыхтина Л. А., Гаджимурадова Н. Д., Филькина О. М., Малышкина А. И., Назаров С. Б.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Пыхтина Людмила Артемьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья детей, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: ivniidet@mail.ru

**For correspondence:** Lyudmila A. Pykhtina, MD, leading researcher of children's health protection department, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: ivniidet@mail.ru

### Information about authors:

Pykhtina L. A., <http://orcid.org/0000-0002-9595-9489>

Gadzhimuradova N. D., <http://orcid.org/0000-0003-1953-6799>

Filkina O. M., <http://orcid.org/0000-0003-2228-748X>

Malyshkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Nazarov S. B., <http://orcid.org/0000-0003-1545-7655>

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время все чаще дискутируется вопрос о состоянии здоровья детей, родившихся в результате применения экстракорпорального оплодотворения. Несмотря на имеющиеся публикации, социальные и биологические факторы, влияющие на формирование здоровья и развития детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, остаются малоизученными. Поэтому представляется важным их дальнейшее изучение.

В связи с этим целью исследования явилось выявить особенности социального и биологического анамнеза детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Выделены две группы: основная – дети, родившиеся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (n=121); контрольная – дети, родившиеся от одноплодной беременности и зачатые естественным путем (n=121). Контрольная группа была подобрана парно-сопряженным методом и сопоставима с основной группой по полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар при рождении. При сборе социального и биологического анамнеза ребенка использовались методы выкопировки данных из медицинской документации, статистической обработки, интервьюирование и анкетирование родителей. Установили, что среди социальных факторов преобладают: высокий уровень образования и социальный статус родителей, экономическое благополучие семьи, второй по счету брак, активное участие отца в воспитании ребенка, доброжелательные взаимоотношения в семье; среди биологических факторов (со стороны матери) – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, высокая частота экстрагенитальных заболеваний, четвертая или пятая беременность, первые по паритету роды в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) путём операции кесарева сечения.

**Ключевые слова:** факторы, дети, одноплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение.

## FEATURES SOCIAL AND BIOLOGICAL MEDICAL HISTORY OF CHILDREN BORN OF SINGLETON PREGNANCIES AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Pykhtina L. A., Gadzhimuradova N. D., Filkina O. M., Malyshkina A. I., Nazarov S. B.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

At present, more and more often debated question of the health status of children born as a result of in vitro fertilization. Despite the publications, social and biological factors that influence the formation of the health and development of children born to single pregnancy after in vitro fertilization, remain poorly understood. Therefore, it is important to study them further.

In this regard, the purpose of the study was to reveal features of social and biological history of children born to single pregnancy after in vitro fertilization. Two groups are allocated: primary – children born from singleton pregnancies after in vitro fertilization (n=121); control – children born from singleton pregnancies and conceived naturally (n=121). The control group was matched pair-adjoint method and is comparable with the main group by sex, gestational age, anthropometric indices and Apgar scores at birth. When collecting biological and social

history of the child to the copy methods used data from medical records, statistical processing, interviewing and questioning the parents. It was established that among the social factors predominate: the high level of education and social status of parents, economic well-being of the family, was the second marriage of his father actively involved in raising a child-friendly family relationships; among the biological factors (mother's side) burdened obstetric-gynecological history, high frequency of extragenital diseases, fourth or fifth pregnancy, first parity birth in late reproductive age (over 35 years) by cesarean.

**Key words:** factors, children, singleton pregnancy, in vitro fertilization.

Формирование здоровья детей, родившихся от беременности после применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и факторы, его определяющие, в настоящее время привлекают внимание врачей различных специальностей [1–5]. При этом большинство научных работ посвящено изучению состояния здоровья детей группы высокого риска, а именно родившихся от многоплодной беременности после ЭКО [1, 2, 6, 7]. В то же время некоторые зарубежные эпидемиологические исследования и метаанализы показали, что дети от одноплодной беременности после ЭКО также имеют тенденцию рождаться преждевременно, с малым весом и высокой частотой неонатальных заболеваний [8–10]. Несмотря на имеющиеся публикации, факторы, влияющие на формирование нарушений здоровья и развития детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, остаются малоизученными [8, 9]. Остается открытым вопрос, связано ли это с отягощенным преморбидным фоном матери по экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии или является следствием использования ЭКО [3, 5, 9, 10]. Мнения авторов весьма противоречивы, недостаточно прослежено влияние этих факторов на формирование состояния здоровья данной категории детей. Поэтому представляется важным их дальнейшее изучение.

Цель исследования – выявить особенности социального и биологического анамнеза детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 242 ребенка от одноплодной беременности в год жизни (n=242). Из них основную группу составили дети, родившиеся от одноплодной беременности после ЭКО (n=121); контрольную – дети, родившиеся от одноплодной беременности и зачатые естественным путем (n=121). Контрольная группа была подобрана парно-сопряженным методом и сопоставима с основной группой по полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар при рождении. Сбор биологического и социального анамнеза проводился путем выкопировки данных из индивидуальных карт пациента при применении вспомогательных ре-

продуктивных технологий (форма № 111–1/у–03). Отдельные факторы уточнялись при анкетировании и интервьюировании родителей с помощью специально разработанной «Анкеты по выявлению социально-биологических факторов риска». Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных продуктов MSExcelXP и STATISTICA 6.0. Различия относительных показателей изучались по  $\chi^2$ -критерию Пирсона с поправкой Йетса. При значениях  $p < 0,05$  различия считались достоверными. Путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (R) выявлялись взаимосвязи между изучаемыми показателями. Расчет отношений шансов и относительного риска (ОР) различных факторов проводился в программе «OpenEpi» с определением 95%-го доверительного интервала (ОР, 95% ДИ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что состояние здоровья детей, особенно первого года жизни, формируется в основном под воздействием социальных и биологических факторов, значимость которых меняется в разные периоды их детства.

Установлено, что матери детей основной группы, в отличие от матерей детей группы контроля, в основном относились к возрастной группе от 31 до 35 лет и старше (50,4 и 31,4%,  $\chi^2=9,04$ ,  $p=0,003$  и 14,0 и 2,5%,  $\chi^2=10,68$ ,  $p=0,001$  соответственно). Эти женщины чаще, чем в контрольной группе, имели высшее образование (76,0 и 58,7% соответственно,  $\chi^2=8,28$ ,  $p=0,002$ ) и статус служащей (71,9 и 53,7%,  $\chi^2=8,56$ ,  $p=0,003$ ). С большей частотой у них встречались такие профессиональные вредности, как гиподинамия (55,4 и 32,2%,  $\chi^2=13,16$ ,  $p=0,000$ ), воздействие которой до момента рождения ребенка продолжалось более 10 лет (32,2 и 9,1%,  $\chi^2=19,76$ ,  $p=0,000$ ). Они чаще, чем матери детей контрольной группы, находились во втором браке (32,2 и 14,9%,  $\chi^2=10,12$ ,  $p=0,000$ ), возраст вступления в который преимущественно был после 30 лет (21,5 и 7,4% соответственно,  $\chi^2=9,65$ ,  $p=0,002$ ) и реже – до 20 лет ( $\chi^2=7,20$ ,  $p=0,007$ ).

Анализ экстрагенитальной патологии у матерей детей основной группы показал, что у них с большей частотой, чем в группе контроля, регистрировались варикозная болезнь нижних конечностей (13,2 и 4,1% соответственно,  $\chi^2=6,3$ ,

$p=0,012$ ), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (17,4 и 8,3%,  $\chi^2=4,47$ ,  $p=0,034$ ), хронические заболевания органов дыхания (13,2 и 5,8%,  $\chi^2=3,89$ ,  $p=0,049$ ), хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы (10,0 и 2,5%,  $\chi^2=5,76$ ,  $p=0,016$ ), нейроциркуляторная дистония (10,0 и 3,3%,  $\chi^2=4,28$ ,  $p=0,038$ ).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что у матерей детей основной группы, по сравнению с контрольной, чаще диагностировались медицинские аборт (20,7 и 9,1% соответственно,  $\chi^2=6,39$ ,  $p=0,011$ ), самопроизвольные выкидыши (13,2 и 2,6%,  $\chi^2=9,65$ ,  $p=0,002$ ), внематочная беременность (19,8 и 0,8%,  $\chi^2=4,47$ ,  $p=0,000$ ), воспаление придатков (52,9 и 2,5%,  $\chi^2=76,8$ ,  $p=0,000$ ), эндометрит ( $\chi^2=19,45$ ,  $p=0,000$ ), гиперплазия эндометрия ( $\chi^2=5,1$ ,  $p=0,024$ ), эндометриоз (34,7 и 0,8%,  $\chi^2=47,54$ ,  $p=0,000$ ), спаечный процесс малого таза (56,2 и 1,7%,  $\chi^2=87,55$ ,  $p=0,000$ ), синдром поликистозных яичников ( $\chi^2=7,20$ ,  $p=0,007$ ), реже определялся кольпит (17,4 и 62,0%,  $\chi^2=50,35$ ,  $p=0,000$ ).

У всех матерей детей основной группы настоящая беременность была планируемой, желанной (100,0 и 92,6% соответственно,  $\chi^2=9,34$ ,  $p=0,002$ ), все они встали на учет в женскую консультацию в сроке до 12 недель (100,0 и 92,6%,  $\chi^2=9,34$ ,  $p=0,002$ ). При этом данная беременность у них чаще, чем в группе контроля, была четвертая или пятая по счету ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,044$  и  $\chi^2=6,15$ ,  $p=0,013$  соответственно), которая преимущественно осложнялась угрозой прерывания (12,4 и 3,3%,  $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,009$ ), фетоплацентарной недостаточностью (19,8 и 3,3%,  $\chi^2=16,15$ ,  $p=0,000$ ) и хронической гипоксией плода (30,6 и 16,5%,  $\chi^2=10,22$ ,  $p=0,001$ ). Паритет настоящих родов у них преимущественно был первый (81,0 и 50,4%,  $\chi^2=25,1$ ,  $p=0,000$ ), в основном путём операции кесарева сечения (98,3 и 43,0% соответственно,  $\chi^2=59,59$ ,  $p=0,000$ ).

Анализ репродуктивной функции матерей детей основной группы показал, что у них практически с одинаковой частотой встречалось как первичное, так и вторичное бесплодие (49,5 и 50,5% соответственно). Данная патология чаще была обусловлена трубно-перитонеальным фактором (50,5%), у каждой третьей – эндометриозом (30,5%), в 23,8% случаев – мужским фактором, у каждой восьмой – отсутствием овуляции (12,4%). Практически у половины матерей детей основной группы длительность бесплодия составляла от 3 до 10 лет (55,2%), у каждой четвертой – до 3 лет (26,7%), у каждой шестой – более 10 лет (18,1%). При проведении процедуры ЭКО у большинства обследованных основной группы был использован длинный протокол стимуляции суперовуляции (85,7%). Из методов вспомогательных репродуктивных тех-

нологий процедура ЭКО чаще сочеталась с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку (62,9%), изолированное ЭКО регистрировалось в 37,1% случаев. Большинство женщин забеременели с первой попытки (71,4%), 20,0% – со второй, три и более попытки имели место у 8,6%. При этом в большинстве случаев регистрировалось отличное качество эмбриона (81,9%).

При анализе социальных факторов установлено, что отцы детей основной группы чаще, чем контрольной, имели возраст от 31 до 35 лет (61,2 и 81,0% соответственно,  $\chi^2=7,58$ ,  $p=0,006$ ) и старше 35 лет (27,3 и 16,5%,  $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,043$ ), реже – от 26 до 30 лет (22,3 и 43,8%,  $\chi^2=12,62$ ,  $p=0,000$ ) и моложе 25 лет (4,1 и 13,2%,  $\chi^2=6,3$ ,  $p=0,012$ ).

Около половины отцов детей основной группы получили среднее специальное и высшее образование; каждый второй являлся служащим, каждый четвертый – рабочим, каждый шестой – предпринимателем; половина данной группы отцов испытывали стресс на работе; каждый третий – гиподинамию; время воздействия неблагоприятных факторов до момента рождения ребенка у них, в основном, определялось от 5 до 10 лет. При этом данные показатели статистически не различались с контрольной группой.

Отцы детей основной группы чаще, чем в группе контроля, имели второй брак (41,3 и 22,3% соответственно,  $\chi^2=10,08$ ,  $p=0,002$ ), возраст вступления в который преимущественно был после 30 лет (40,5 и 23,1%,  $\chi^2=8,4$ ,  $p=0,004$ ) и реже – от 20 до 30 лет (59,5 и 76,9%,  $\chi^2=8,4$ ,  $p=0,004$ ).

Анализировались семейные факторы, такие как семейное положение родителей, условия проживания, материальные условия, характер взаимоотношений в семье. Установлено, что большая часть родителей детей основной группы (86,8%) на момент зачатия и рождения ребенка состояли в браке, у 13,2% из них отношения были не зарегистрированы. Большинство обследованных семей детей основной группы имели отдельную квартиру (82,6%), собственный исправный автотранспорт (94,2%) и дачу (73,6%), на одного члена семьи у них приходилась сумма, соответствующая прожиточному минимуму. Подавляющее число матерей детей основной группы (95,9%) своевременно вызывали врача на дом при остром или обострении хронического заболевания у ребенка и регулярно посещали врача с целью проверки состояния его здоровья (97,5%). При этом полученные результаты достоверно не отличались от данных контрольной группы.

Взаимоотношения между членами семьи у детей основной группы чаще, чем в группе контроля, характеризовались дружелюбием в общении друг с другом (68,3 и 90,1% соответственно,  $\chi^2=7,58$ ,  $p=0,006$ ). В контрольной группе с большей

частотой выявлялись такие взаимоотношения, как своеобразная автономность каждого члена семьи ( $\chi^2=5,1$ ,  $p=0,024$ ).

Отцы детей основной группы чаще, чем в группе контроля, сами занимались ребенком (84,3 и 61,2% соответственно,  $\chi^2=16,33$ ,  $p=0,000$ ), при этом время, уделяемое ребенку, составляло более 4 часов в день (22,3 и 4,1% соответственно,  $\chi^2=17,43$ ,  $p=0,000$ ), в то время как отцы детей группы контроля чаще принимали участие в воспитании ребенка только тогда, когда было свободное время (15,7 и 37,2% соответственно,  $\chi^2=14,36$ ,  $p=0,000$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, родители детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, в основном относились к возрастной группе от 31 до 35 лет и старше и находились во втором браке, возраст вступления в который чаще был после 30 лет.

Взаимоотношения между членами семьи у детей, зачатых методом ЭКО, чаще характеризовались дружелюбием в общении друг с другом, в отличие от родителей детей, родившихся от одноплодной беременности и зачатых естественным путем, в отношениях которых наблюдалась своеобразная автономность каждого члена семьи. Также отмечалось более активное участие отца в воспитании ребенка, зачатого при применении методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Женщины основной группы преимущественно имели высшее образование и статус служащей. С большей частотой у них встречались профессиональные вредности.

Также у женщин, дети которых родились от одноплодной беременности после ЭКО, преобладали экстрагенитальные заболевания (варикозная болезнь нижних конечностей, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, хронические заболевания органов дыхания, мочевого выделительной системы, нейроциркуляторная дистония). При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что у них чаще диагностировались медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочная беременность, воспалительные заболевания органов малого таза, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, спаечный процесс малого таза, синдром поликистозных яичников. Бесплодие было обусловлено преимущественно трубно-перитонеальным фактором, эндометриозом, мужским фактором или отсутствием овуляции.

При проведении процедуры ЭКО у большинства пациенток основной группы был использован длинный протокол стимуляции суперовуляции. Из методов вспомогательных репродуктивных технологий процедура изолированного ЭКО проводилась реже, чем ЭКО в сочетании с интраци-

топлазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку. Большинство исследуемых женщин забеременели с первой попытки.

У всех матерей детей основной группы настоящая беременность была планируемой, желанной, чаще четвертой или пятой по счету, которая преимущественно осложнялась угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью и хронической гипоксией плода. Роды чаще были первыми, в основном путём операции кесарева сечения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе социального и биологического анамнеза детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, установили, что среди социальных факторов преобладают: высокий уровень образования и социальный статус родителей, экономическое благополучие, второй по счету брак, доброжелательные взаимоотношения в семье при активном участии отца в воспитании ребенка; среди биологических факторов (со стороны матери) – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, высокая частота экстрагенитальных заболеваний, четвертая или пятая беременность, первые роды в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) путём операции кесарева сечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе ЭКО. Доступно по: <http://www.pediatr-russia.ru/node/124>. Ссылка активна на 20.02.2017.
2. Гаджимурадова Н.Д., Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Малышкина А.И. Здоровье детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения, и их матерей. Врач-аспирант. 2015;71(4):51–56.
3. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции. Проблемы репродукции. 2000;3:55–56.
4. Эверт 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 (г. Томск). 2013;28(1):65–69.
5. Крстич Е.В., Краснопольская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2010;2:48–53.
6. Gelbaya T.A., Tsoumpou I., Nardo L.G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the

cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2010;94(3):936–945. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.003.

7. Tararbit K., Lelong N., Thieulin A.C., Houyel L., Bonnet D., Goffinet F., Khoshnood B. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum. Reprod.* 2013;28(2):367–374. doi: 10.1093/humrep/des400.

8. Киншт Д.А., Соболева М.К., Айзикович И.В. Здоровье новорожденных от одноплодной индуцированной беременности: собственный опыт наблюдения МЦ «Авиценна». *Репродуктивная медицина.* 2014;3–4(20):18–23.

9. Краснощока О.Е., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Клинические и эмбриологические аспекты селективного переноса одного эмбриона. *Проблемы репродукции.* 2015;21(2):51–57.

10. Лысенко А.В., Маркелова М.И., Судакова Н.М. Анализ факторов риска беременности и раннего неонатального периода новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий. *Современные научные исследования и инновации.* 2013;1. Доступно по: <http://web.snauka.ru/issues/2013/01/19773>. Ссылка активна на 12.02.2017.

#### REFERENCES

1. Baranov A.A. Spravka o sostojanii zdorov'ja detej, rodivshijsja v rezul'tate ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij, v tom chisle JeKO. Dostupno po: <http://www.pediatr-russia.ru/node/124>. Ssylka aktivna na 20.02.2017. (In Russ).

2. Gadzhimuradova N.D., Pykhtina L.A., Filkina O.M., Malyshkina A.I. The health of children born after extracorporeal fertilization and their mother's health. *Vrach-aspirant.* 2015;71(4):51–56. (In Russ).

3. Zdanovskii V.M., Vityazeva I.I. The course and outcome of pregnancies after infertility treatment by

assisted reproduction methods. *Problemy reprodukcii.* 2000;3:55–56. (In Russ).

4. Evert L.S., Galonsky V.G., Tepper E.A., Volynkina A.I., Tarasova N.V. Pregnancy outcomes and health of children born following assisted reproductive technologies. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk).* 2013;28(1):65–69. (In Russ).

5. Krstich E.V., Krasnopolskaya K.V., Kabanova D.I. New approaches to enhancing the efficiency of in vitro fertilization in old reproductive age women. *Akusherstvo i ginekologija.* 2010;2:48–53. (In Russ).

6. Gelbaya T.A., Tsoumpou I., Nardo L.G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2010;94(3):936–945. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.003.

7. Tararbit K., Lelong N., Thieulin A.C., Houyel L., Bonnet D., Goffinet F., Khoshnood B. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum. Reprod.* 2013;28(2):367–374. doi: 10.1093/humrep/des400.

8. Kinst D.A., Soboleva M.K., Aizikovich I.V. The health of infants from singleton induced pregnancy: own experience of observing medical center «Avicenna». *Reproduktivnaja medicina.* 2014;3–4(20):18–23. (In Russ).

9. Krasnoschoka O.E., Smolnikova V.Yu., Kalinina E.A. Clinical and embryological aspects of selective single embryo transfer. *Problemy reprodukcii.* 2015;21(2):51–57. (In Russ).

10. Lysenko A.V., Markelova M.I., Sudakova N.M. Analysis of risk factors for pregnancy and early neonatal period after assisted reproductive technologies. *Sovremennye nauchnye issledovanija i innovacii.* 2013;1. Dostupno po: <http://web.snauka.ru/issues/2013/01/19773>. Ssylka aktivna na 12.02.2017. (In Russ).

УДК: 618.396: 615.256.5:615.036.8

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Рыбалка А. Н., Зиядинов Ар. А., Сулима А. Н., Зиядинов Ал. А.**

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Зиядинов Арсен Аблямитович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: ars-en@yandex.ru

**For correspondence:** Arsen A. Ziyadinov, PhD, assistant of the department of obstetrics, gynecology and perinatology, Faculty of additional professional education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: ars-en@yandex.ru

### Information about authors:

Rybalka A. N., <http://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

Ziyadinov Ar. A., <http://orcid.org/0000-0002-7296-4584>

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Ziyadinov Al. A., <http://orcid.org/0000-0002-9344-2670>

### РЕЗЮМЕ

Проведены ретроспективное и проспективное исследования, направленные на изучение состояния недоношенных новорожденных и перинатальных показателей при преждевременных родах. Проведен сравнительный анализ токолитической терапии atosibanом и гексопреналином при выявлении достоверных признаков угрозы преждевременных родов путем определения длины шейки матки при проведении динамической ультразвуковой цервикометрии и частоты маточных сокращений при кардиотокографии. Предложенный алгоритм внедрен в практику. Изучено влияние представленных токолитиков на пролонгирование беременности, особенности неонатальной адаптации новорожденных и перинатальные показатели.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, недоношенные новорожденные, перинатальные показатели, токолитическая терапия.

### PERINATAL OUTCOMES IN DIFFERENT TYPES OF TOCOLYTIC THERAPY

**Rybalka A. N., Ziyadinov Ar. A., Sulima A. N., Ziyadinov Al. A.**

*Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Faculty of additional professional education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The retrospective and prospective research aimed at studying the condition of premature infants and perinatal indicators in preterm labor. Comparative analysis of tocolytic atosiban therapy and hexoprenaline with significant signs of preterm labor, by determining length of the cervix by the dynamic ultrasound cervicometry and frequency of uterine contractions by the cardiotocography. The proposed algorithm is implemented in practice. Study the effect of tocolytic agents on prolongation of pregnancy, especially neonatal adaptation and perinatal indicators.

**Key words:** preterm birth, preterm infants, perinatal indicators, tocolytic therapy.

Перинатальная медицина и помощь беременной, плоду и новорожденному влияют на перинатальные показатели заболеваемости, инвалидности и смертности, которые отражают состояние здоровья населения и зависят от качества и своевременности оказания медицинской помощи. В Российской Федерации с 2012 года произошло ухудшение перинатальных показателей, из-за перехода на новые критерии живорождения (22 недели гестации, вес плода более 500 грамм), рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения [1].

Общепризнано, что чем меньше гестационный возраст новорожденного, тем ниже его

шансы на выживание [2]. Согласно современным представлениям, необходимо пролонгировать беременность минимум до 32 недель гестации. Вместе с тем максимально пролонгировать беременность до 48 часов при начавшихся преждевременных родах (ПР) возможно только у 45–50% женщин [3].

Несомненно, эффективным способом пролонгирования беременности при угрозе ПР является токолитическая терапия с параллельной профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) глюкокортикоидами (согласно клиническим протоколам). Отмечено, что, несмотря на

существование большого спектра токолитических препаратов, частота ПР в мире не уменьшается, а снижение неонатальной смертности происходит за счет улучшения технологий выхаживания недоношенных новорожденных [4, 5].

На сегодняшний день новым препаратом для токолиза является блокатор окситоциновых рецепторов, который в европейских странах используется как препарат первой линии для токолиза [6], но в связи с высокой ценой пока не нашел широкого применения в Российской Федерации [7]. Есть данные отечественных исследований по применению атозибана в сравнении с гексопреналином, но из-за небольшого количества наблюдений достоверных выводов сделать не представляется возможным [8, 9]. Остается нерешенным вопрос о влиянии нового токолитика на перинатальные показатели.

Цель исследования – изучение перинатальных исходов при различных видах токолитической терапии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения особенностей оказания медицинской помощи беременным и новорожденным, особенностей неонатальной адаптации в различные сроки гестации, изучения перинатальных показателей на клинических базах кафедры проведено ретроспективное исследование за 2010–2012 гг., в которое вошло 759 ПР, поделенных на группы в зависимости от срока гестации: 1 группа – 126 сверхранних ПР, произошедших на сроке беременности от 22 до 28 недель; 2 группа – 368 ранних ПР – на сроке от 28 до 34 недель; 3 группа – 265 ПР – на сроке от 34 до 37 недель.

Для сравнительной оценки влияния различных видов токолитической терапии на перинатальные показатели за период 2013–2014 гг. было включено 355 беременных в сроках гестации от 24 до 33 недель с достоверными признаками угрозы ПР (4 маточными сокращениями в течение 30 минут – по данным кардиотокографии и укорочением шейки матки менее 30 мм – по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии). Из них основную группу составило 107 женщин, получивших полный трехэтапный курс блокатора окситоциновых рецепторов, и группу сравнения – 248 женщин, получивших  $\beta$ 2-адреномиметик – гексопреналина сульфат по двухэтапной схеме.

Согласно поставленной цели и задачам использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, функциональные и статистические. Обследование и ведение беременных проводилось согласно приказам и клиническим протоколам. Оценка состояния новорожденных проводилась совместно с неонатологом.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное ретроспективное исследование подтвердило данные авторов, что вероятность наступления ПР у мальчиков выше, чем у девочек (55–60% на сроке 23–32 недели), также среди мальчиков выше неонатальная смертность и младенческая заболеваемость (62% мальчиков погибают в первый год жизни и только 38% – девочек) [5]. По данным национальной статистики Швеции, частота рождения мальчиков при ПР выше и в сроке от 23 до 32 недель составляет 55–60% [10], а мужской пол ребенка выделяют как фактор риска ПР в 60,5% (относительный риск (ОР)=1,2) [11].

По нашим данным, соотношение недоношенных новорожденных по полу практически одинаковое (62 мальчика и 60 девочек) при сверхранних и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г. Нами выявлена тенденция к большей жизнеспособности девочек ( $p=0,0663$ ). Среди всех мертворождений количество девочек преобладает – 56,52% (13) ( $p=0,4356$ ). При ранней и поздней неонатальной смертности количество мальчиков преобладает – 70,59% (24) ( $p=0,0057$ ). В результате из всех 62 мальчиков погибли 38,7% (24), из всех 60 девочек – 16,7% (10) ( $p=0,0057$ ). Следовательно, шансы выжить у девочек почти в 2 раза выше, чем у мальчиков: отношение шансов (ОШ)=1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–4,02). Полученные нами данные согласуются с другими исследованиями [5, 11].

Нами определена средняя оценка по шкале Апгар для каждой возрастной группы недоношенных новорожденных: при сверхранних ПР на 1 минуте –  $5,4 \pm 1,3$  балла, на 5 минуте –  $5,8 \pm 1,6$  балла; при ранних ПР на 1 минуте –  $6,3 \pm 1,3$  балла, на 5 минуте –  $7,2 \pm 1,3$  балла ( $p < 0,05$ ). Установлено, что если на 5 минуте оценка по шкале Апгар составляет менее 7 баллов у недоношенных новорожденных с массой при рождении менее 1000 г, то повышается риск ранней и поздней неонатальной смерти (ОШ=11,25 (95% ДИ – 2,40–50,93)), что подтверждается другими данными [2].

В группе недоношенных новорожденных ретроспективного этапа исследования с массой тела менее 1500 г на второй этап выхаживания переведено только 53,28% (65) детей. В тяжелом состоянии переведено 29,23% новорожденных: 50% (13 из 26) при сверхранних ПР и 15,4% (6 из 39) при ранних ПР ( $p=0,0026$ ); в состоянии средней степени тяжести переведено 70,77% новорожденных: 50% (13) при сверхранних ПР и 84,6% (33) при ранних ПР ( $p < 0,05$ ).

Определено, что средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии среди недоношенных при ПР на сверхранних сроках ( $9,5 \pm 1,7$  дней) короче, чем при ПР на ранних сроках ( $8,5 \pm 1,3$  дней) ( $p=0,0014$ ).

Мы отметили высокую частоту заболеваемости среди переведенных на второй этап выхаживания новорожденных при ПР на сверх ранних и ранних сроках: постнатальная пневмония диагностирована у 49,23% детей, внутриутробная инфекция в виде врожденной пневмонии – у 7,69% новорожденных, болезнь гиалиновых мембран – у 3,08% детей, задержка роста плода – у 26,15% детей, внутричерепные кровоизлияния – у 21,54% детей, врожденные пороки развития – у 3,08%, некротизирующий энтероколит – у 1,54%. Полученные данные сопоставимы с другими исследованиями [5, 12], которые показывают преобладание инфекции в структуре заболеваемости недоношенных новорожденных.

Следовательно, на основании полученных данных можно сделать вывод, что гестационный возраст и масса тела при рождении существенно влияют на степень адаптационных возможностей недоношенных новорожденных и необхо-

димо как можно дольше продлить гестационный период ( $p < 0,05$ ), так как выживаемость глубоко недоношенных новорожденных прямо пропорциональна гестационному сроку и в 22–24 недели гестации составляет 41,7%, в 25 недель – 66,7%, в 26–27 недель – 85% [13].

Нами проведен ROC-анализ с целью выявления критерия выживаемости новорожденных с массой тела до 1500 г. Для прогноза ранней неонатальной смертности при ПР нами получена хорошая модель (площадь под кривой  $AUC = 0,705 \pm 0,055$ ), в которой выявлена точка «cut off» по весу детей, равная 840 г ( $p < 0,001$ ,  $ОШ = 7,06$ , 95% ДИ: 2,86–17,40,  $ОР = 3,64$ , 95% ДИ: 1,98–6,70) (рис. 1). Также для прогноза ранней неонатальной смертности получена хорошая модель по сроку гестации (площадь под кривой  $AUC = 0,712 \pm 0,054$ ), в которой выявлена точка «cut off», равная 25,5 неделям ( $p < 0,001$ ,  $ОШ = 6,11$ , 95% ДИ: 2,48–15,04,  $ОР = 3,17$ , 95% ДИ: 1,81–5,53) (рис. 2).

Кривые ROC

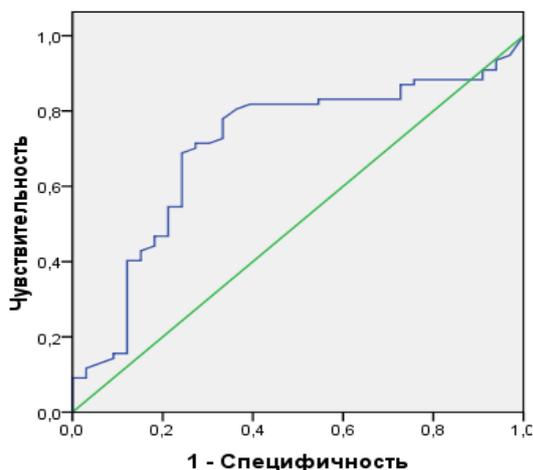


Рис. 1. Выживаемость новорожденных в зависимости от массы тела при рождении.

Кривые ROC

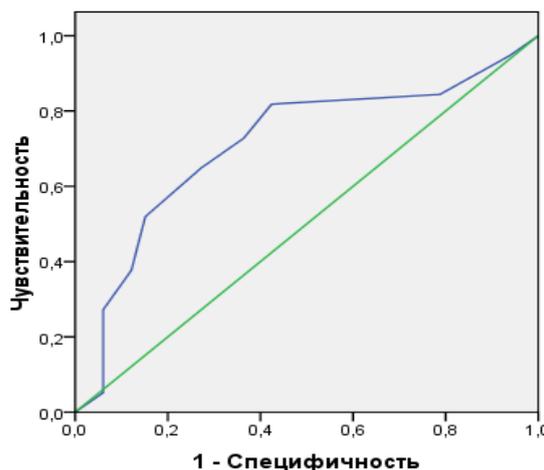


Рис. 2. Выживаемость новорожденных в зависимости от гестационного возраста при рождении.

Следовательно, порогом для выживания глубоко недоношенных новорожденных является масса при рождении более 840 г и гестационный возраст более 25,5 недель ( $p < 0,001$ ). По данным уральских специалистов, благоприятный прогноз при выхаживании детей с экстремально низкой массой тела возможен при гестационном возрасте более 26 недель и массой новорожденных более 750 г [14].

Анализ перинатальной смертности 200 детей на клинических базах показал, что основное количество составили недоношенные: из всех мертворождений на ПР пришлось 80,70% (92 из 114), при антенатальной смертности – 80,81% (80 из 99), при интранатальной смертности – 80,00%

(12 из 15), при ранней неонатальной смертности – 87,21% (75 из 86) ( $p < 0,05$ ).

Перинатальная смертность при ПР ( $n = 759$ ) составила 196,01%, мертворождаемость – 108,00%. С достоверно большей частотой перинатальные показатели были выше при сверх ранних и ранних ПР с массой недоношенных новорожденных от 500 до 1500 г: перинатальная смертность – 401,64%, мертворождаемость – 188,53% ( $p < 0,05$ ); при массе от 500 до 800 г перинатальная смертность – 810,81%, мертворождаемость – 378,38% ( $p < 0,05$ ); при массе от 800 до 1000 г перинатальная смертность – 242,42%, мертворождаемость – 90,91% ( $p < 0,05$ ); при массе от 1000 до 1500 г перина-

тальная смертность – 211,54‰, мертворождаемость – 115,39‰ ( $p < 0,05$ ).

При проведении клинико-патологоанатомического исследования установлено, что клинический и патологоанатомический диагнозы совпадали при ранней и поздней неонатальной смерти при сверхранных и ранних ПР.

Наши результаты подтверждают данные о преобладании инфекционного фактора в структуре причин ранней и поздней неонатальной смерти [15]. Нами определено, что в основе патогенеза перинатальных потерь лежит перинатальная инфекция и гипоксия (врожденная инфекционная болезнь – 36,51%,  $p < 0,05$ ; внутрижелудочковые кровоизлияния нетравматического генеза – 76,46%,  $p < 0,05$ ).

При ретроспективном исследовании определено, что токолиз при угрозе ПР проведен всего у 1,82% (2) женщин, профилактика РДС проведена у 64,55% (71), из них в полном объеме – у 85,91% (61) женщин ( $p < 0,001$ ).

Следовательно, высокая частота ПР, малое число беременных с проведенной профилактикой РДС и высокая перинатальная заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных свидетельствует о несовершенстве методов профилактики. Становится очевидной необходимость улучшения обследования и обоснованного применения профилактических мероприятий у женщин в группе риска ПР.

Таким образом, в проведенном ретроспективном анализе за 2010–2012 гг. мы выявили несоблюдение действующих протоколов оказания медицинской помощи беременным и новорожденным (токолиз при угрозе ПР в стационаре проведен всего у 1,82% женщин, не проведена адекватная АВС-реанимация под контролем пульсоксиметрии, транспортировка глубоко недоношенных новорожденных в отделение реанимации осуществлялась без транспортного кувеза). По данным за 2014 год, в Дальневосточном федеральном округе отмечено неправильное ведение женщин с угрозой ПР и новорожденных (на этапе амбулаторного звена в 100%, акушерско-гинекологических стационаров – в 50,0%, неонатологами – в 35,7%) [16].

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе проспективного исследования в Перинатальном центре г. Симферополя в 2013–2014 гг. внедрена методика токолитической терапии при достоверных признаках угрозы ПР на сроке 24–34 недель с использованием динамической ультразвуковой цервикометрии и кардиотокографии, что позволяет провести полный курс профилактики РДС. По данным исследований, увеличение частоты профилактики РДС на 10,7%

(с 41,5% до 52,2%) при очень ранних ПР приводит к увеличению выживаемости недоношенных новорожденных на 11% (с 70,4% до 81,4%) ( $p < 0,05$ ) [13].

Перед проведением острого токолиза беременным при поступлении выполняли клиническую и ультразвуковую оценку состояния шейки матки, а в дальнейшем оценивали эффективность токолиза путем динамической ультразвуковой цервикометрии через 1 час, 48 часов и 7 суток. Регистрация сократительной активности матки проводилась при помощи кардиотокографии. Средняя длина шейки матки при поступлении у пациенток, получавших блокатор окситоциновых рецепторов и  $\beta$ -адреномиметик, была сопоставима по средним показателям ( $18,4 \pm 1,2$  мм и  $19,2 \pm 1,4$  мм соответственно). Средняя частота маточных сокращений у пациенток основной группы составила  $7,6 \pm 0,4$ , у пациенток группы сравнения –  $6,9 \pm 0,2$  ( $p = 0,118$ ).

Средний срок гестации в анализируемых группах составил  $29,1 \pm 0,4$  недели в основной группе и  $28,7 \pm 0,2$  недели в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Прогрессирование родовой деятельности на протяжении 48 часов на фоне проводимой токолитической терапии отмечено нами у 15,0% (16) женщин, получавших атозибан, и у 12,9% (32) – в группе с применением гексопреналина сульфата ( $p = 0,543$ ). Количество беременных, у которых токолиз монопрепаратом оказался эффективным через 7 дней от начала лечения, было выше в основной группе пациенток (59,8%,  $n = 64$ ) по сравнению с группой сравнения (47,2%,  $n = 117$ ) ( $p = 0,0273$ ).

Средний срок родов был почти одинаковым и составил  $35,8 \pm 0,4$  недель в группе атозибана и  $34,9 \pm 0,3$  недель – в группе гексопреналина сульфата ( $p = 0,073$ ). Частота кесарева сечения составила 13,0% ( $n = 14$ ) у пациенток основной группы и 16,1% ( $n = 40$ ) – в группе сравнения ( $p = 0,448$ ).

Статистически не отличалась масса тела новорожденных:  $2643,5 \pm 154,8$  г – в основной группе и  $2586,3 \pm 147,4$  г – в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в основной группе на 1 минуте составила  $8,5 \pm 0,2$  баллов, на 5 минуте –  $9,6 \pm 0,2$  баллов; в группе сравнения –  $7,8 \pm 0,3$  балла и  $8,9 \pm 0,3$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Во время кесарева сечения различия между группами более выражены: в основной группе на 1 минуте –  $8,7 \pm 0,4$  балла, на 5 минуте –  $9,7 \pm 0,4$  балла; в группе сравнения –  $7,4 \pm 0,5$  балла и  $8,6 \pm 0,4$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Асфиксия легкой степени диагностирована в 4,5 раза чаще в группе сравнения: 8,5% (21) и 1,9% (2) соответственно ( $p < 0,05$ ); асфиксия тяжелой степени диагностирована только в группе гексопреналина – 0,8% (2) детей ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Процесс адаптации в раннем неонатальном периоде у новорожденных основной группы проходил с меньшими отклонениями от нормы в сопоставлении с группой сравнения, что также подтверждает эффективность предложенной методики предупреждения ПР у женщин высокого риска.

Одной из наиболее показательных оценок эффективности предложенной методики являются перинатальные исходы ведения ПР.

При анализе данных выявлено статистически достоверное влияние  $\beta_2$ -адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему плода: тахикардия у плода (более 170 ударов в минуту) зарегистрирована по данным антенатальной кардиотокографии у

27,8% (n=69), на фоне приема гексопреналина сульфата и на фоне приема атозибана – у 3,7% (n=4) женщин (p<0,001). Дистресс плода (мекониальные околоплодные воды; повторяющиеся, поздние или глубокие децелерации) зарегистрированы у 4,8% (n=12) беременных в группе сравнения и у 3,7% (n=4) – в основной группе (p=0,6304).

Нами отмечена положительная корреляционная связь между группами по частоте встречаемости РДС, которая была ниже в 1,6 раза в основной группе по сравнению с группой сравнения – 13,1% и 21,4% (p<0,05). Достоверной разницы по другим нозологиям у недоношенных выявлено не было (p>0,05) (табл. 1).

Таблица 1

#### Частота перинатальной заболеваемости при различных видах токолитической терапии

	Основная группа (n=107) Атозибан	Группа сравнения (n=248) Гексопреналин
Респираторный дистресс-синдром	14 (13,1%)	53 (21,4%)*
Апноэ	7 (6,5%)	11 (4,4%)
Брадикардия	6 (5,6%)	13 (5,2%)
Гипотензия	3 (2,8%)	10 (4,0%)
Сепсис	7 (6,5%)	19 (7,7%)
Гипоксия/асфиксия в родах	2 (1,9%)	21 (8,5%)*
Асфиксия тяжелой степени	–	2 (0,8%)
Анемия	8 (7,5%)	21 (8,5%)
Тромбоцитопения	2 (1,9%)	3 (1,2%)
Гипогликемия	7 (6,5%)	15 (6,0%)
Внутрижелудочковые кровоизлияния	5 (4,7%)	13 (5,2%)

**Примечание:** \* – p<0,05 – статистически значимые различия.

В результате уровень перинатальной смертности составил 9,3‰ в основной группе и 16,1‰ – у пациенток группы сравнения, что обусловлено осложнениями – инфекциями/сепсисом, РДС, некротизирующим энтероколитом и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, подтвержденными результатами патологоанатомических исследований.

Следовательно, для возможности пролонгирования беременности и повышения выживаемости новорожденных важен индивидуальный выбор эффективного метода ведения гестационного периода и результативной токолитической терапии при достоверных признаках угрозы ПР.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования позволили повысить эффективность токолитиче-

ской терапии при достоверных признаках угрозы ПР путем внедрения динамической ультразвуковой цервикометрии и кардиотокографии перед проведением токолиза, через 1 час, через 48 часов и 7 суток после начала лечения. Данная методика при использовании атозибана в сравнении с гексопреналином позволяет пролонгировать беременность более чем на 7 суток от начала монотерапии у 59,8% беременных (p<0,05); провести полную схему профилактики РДС плода более чем у 85% женщин; снизить частоту дыхательных расстройств новорожденных в 4,5 раза (p<0,05); уменьшить частоту РДС новорожденного в 1,6 раза (p<0,05); снизить перинатальную смертность в 1,73 раза (p<0,05).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Суханова Л.П. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения. Социальные аспекты здоровья населения. 2013;3(31):7.

2. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R., eds. Manual of neonatal care. Philadelphia: Wolters Kluwer: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.

3. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б., Астраханцева М.М., Спиридонов Д.С. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве. Российский медицинский журнал. 2014;5:4–8.

4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2011.

5. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Преждевременные роды – диагностика и терапия. Медицинский совет. 2014;9:50–53.

6. Braun T., Sloboda D.M., Tutschek B., Harder T., Challis J.R., Dudenhausen J.W., Plagemann A., Henrich W. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015;130(1):64–69. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.01.013.

7. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата atosiban при угрозе преждевременных родов. Медицина. 2014;2(2;6):1–12.

8. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С. Результаты общероссийского исследования atosibана при преждевременных родах. StatusPraesens. 2014;6(23;12):23–28.

9. Серова О.Ф., Седая Л.В., Чернигова И.В., Бардачова А.В., Шутикова Н.В. Эффективность atosibана в лечении угрозы преждевременных родов. Доктор.ру. 2015;1(102):43–47.

10. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года). Информационное письмо. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015.

11. Тажетдинов Е.Х. Эффективность акушерской тактики ведения и родоразрешения женщин в сроки 28–36 недель беременности: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-akusherskoj-taktiki-vedeniya-i-rodorazresheniya-zhenschin-v-sroki-28-36-nedel-beremennosti>. Ссылка активна 01.02.2017.

12. Серова О.Ф., Тамазян Г.В., Малютин Л.В., Петрова А.С., Бекетовский В.Ю., Бардачева А.В., Бакуров М.В. Тактика ведения недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела от женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек. Эффективная фармакотерапия. 2014;38:10–13.

13. Серова О.Ф., Чернигова И.В., Данилова Е.В., Еременко Е.Е., Толокнов В.И. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;3:22–26.

14. Башмакова Н.В. Сверхранные преждевременные роды: новые результаты. StatusPraesens. 2014;6(23;12):13–18.

15. Серова О.Ф., Тамазян Г.В., Чернигова И.В., Данилова Е.В. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах. Доктор.ру. 2014;12(100):39–42.

16. Пестрикова Т.Ю. Результаты анализа преждевременных родов на 22–27 неделе в 2015 году. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2015;20:4.

## REFERENCES

1. Sukhanova L.P. Pregnancy outcomes and perinatal losses in the context of new birth criteria. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2013;3(31):7. (In Russ).

2. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R., eds. Manual of neonatal care. Philadelphia: Wolters Kluwer: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.

3. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Panina O.B., Astrakhantseva M.M., Spiridonov D.S. The problem of premature delivery in modern obstetrics. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2014;5:4–8. (In Russ).

4. Radzinskij V.E. Akusherskaja agressija. M.: Izd-vo zhurnala StatusPraesens; 2011. (In Russ).

5. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Premature birth: diagnosis and therapy. Medicinskij sovet. 2014;9:50–53. (In Russ).

6. Braun T., Sloboda D.M., Tutschek B., Harder T., Challis J.R., Dudenhausen J.W., Plagemann A., Henrich W. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015;130(1):64–69. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.01.013.

7. Plavinski S.L., Shabalkin P.I. Clinico-economical evaluation of the atosiban use in preterm birth. Medicina. 2014;2(2;6):1–12. (In Russ).

8. Radzinskiy V.E., Galina T.V., Kirbasova N.P., Gondarenko A.S. Results of the all-Russian research of atosiban in preterm labor. StatusPraesens. 2014;6(23;12):23–28. (In Russ).

9. Serova O.F., Sedaya L.V., Chernigova I.V., Bardachova A.V., Shutikova N.V. Efficacy of atosiban in managing preterm-labor risk. Doktor.ru. 2015;1(102):43–47. (In Russ).

10. Profilaktika nevnashivaniya i prezhdevremennyh rodov v sovremennom mire. Rezolucija Jekspertnogo soveta v ramkah 16-go Vsemirnogo kongressa po voprosam reprodukcii cheloveka (Berlin, 18–21 marta 2015 goda). Informacionnoe pis'mo. M.: Redakcija zhurnala StatusPraesens; 2015. (In Russ).

11. Tazhetdinov E.H. Jeffektivnost' akusherskoj taktiki vedenija i rodorazreshenija zhenshin v sroki 28–36 nedel' beremennosti: Dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2014. Dostupno po: <http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-akusherskoj-taktiki-vedeniya-i-rodorazresheniya-zhenshin-v-sroki-28-36-nedel-beremennosti>. Ssylka aktivna 01.02.2017. (In Russ).
12. Serova O.F., Tamazyan G.V., Malyutina L.V., Petrova A.S., Beketovsky V.Yu., Bardacheva A.V., Bakurov M.V. Clinical management of premature infants with extremely low and very low birth weight born to women with premature rupture of the fetal membranes. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2014;38:10–13. (In Russ).
13. Serova O.F., Chernigova I.V., Danilova E.V., Eremenko E.E., Toloknov V.I. New approaches to the management of very early preterm delivery. Mat' i ditja v Kuzbasse. 2014;3:22–26. (In Russ).
14. Bashmakova N.V. Extremely preterm birth: new results. StatusPraesens. 2014;6(23;12):13–18. (In Russ).
15. Serova O.F., Tamazian G.V., Chernigova I.V., Danilova E.V. Perinatal outcomes in very early preterm deliveries. Doktor.ru. 2014;12(100):39–42. (In Russ).
16. Pestrikova T.Yu. Results analysis preterm birth 22–27 weeks in 2015. Vestnik obshhestvennogo zdorov'ja i zdravoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii. 2015;20:4. (In Russ).

УДК: 618.12-007.274:618.12-089

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Аникин С. С., Беглицэ Д. А., Дижка М. А., Яковчук Е. К.**

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: gsulima@yandex.ua

**For correspondence:** Anna N. Sulima, MD, professor of the department of obstetrics, gynecology and perinatology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: gsulima@yandex.ua

### Information about authors:

Rybalka A. N., <http://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Anikin S. S., <http://orcid.org/0000-0001-8142-2173>

Yakovchuk E. K., <http://orcid.org/0000-0002-0401-4042>

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены отдаленные результаты оперативного лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин репродуктивного возраста в зависимости от стадии спаечного процесса и проанализирована его эффективность.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие, женщины репродуктивного возраста, отдаленные результаты лечения.

### LONG-TERM TREATMENT RESULTS OF TUBAL PERITONEAL INFERTILITY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

**Rybalka A. N., Sulima A. N., Anikin S. S., Beglitce D. A., Dizha M. A., Yakovchuk E. K.**

*Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The article presents the long-term results of surgical treatment of tubal peritoneal infertility in women of reproductive age, depending on the stage of adhesions and analyzed its efficiency.

**Key words:** tubal peritoneal infertility, reproductive age women, long-term treatment results.

В 20–50% случаев перитонеальные спайки являются причиной бесплодия, и это связано не только с нарушением анатомии маточных труб (МТ). Уже доказано, что наличие параовариальных и перитубарных спаек ингибирует рост фолликулов [1–4]. Индукция суперовуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в большинстве случаев бывает бесполезной у пациенток с выраженным спаечным процессом (СП) воспалительного генеза [5–7], что, вероятно, связано с нарушением кровоснабжения яичников, их ишемизацией и развитием воспалительного процесса, который замыкает порочный круг. Перитубарные и интратубарные спайки влияют на нормальную подвижность МТ и транспорт яйцеклетки. Такие нарушения приводят не только к бесплодию, но и высокой частоте внематочной беременности. При этом бесплодие может быть связано не только с дисфунк-

цией МТ, но и с формированием спаек после хирургического лечения внематочной беременности.

Критерием эффективности лечения пациенток с бесплодием и СП в малом тазу может быть только показатель наступления маточной беременности. А показателем эффективности лечения перитонеальных тазовых спаек (ПТС) – результаты контрольной лапароскопии, которые доказывают их отсутствие или снижение стадии распространенности [8–10].

Цель исследования – оценить эффективность лечения пациенток с бесплодием и ПТС на основании анализа отдаленных результатов лечения (наступления маточной беременности).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки отдаленных результатов лечения проанализирована эффективность лечения

бесплодия у 42 пациенток 1 группы и 36 пациенток 2 группы с ПТС и бесплодием, которым было симультанно проведено лапароскопию в сочетании с гистероскопией. Оценивалась частота наступления беременности после проведенного лечения в течение 12 месяцев.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечебно-диагностической лапароскопии показали, что среди данного контингента пациенток у 11 (26,2%) 1 группы и 10 (27,8%) 2 группы диагностировали спаечный процесс 1–2 стадии распространения. У 31 (73,8%) пациентки 1 группы и у 26 (72,2%) 2 группы – 3–4 стадии рас-

пространения (AFS). Возраст всех обследованных женщин варьировал от 25 до 45 лет ( $31,4 \pm 0,2$ ).

Все 78 пациенток обеих групп обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 29 (37,2%) больных – с первичным бесплодием, 49 (62,8%) – с вторичным. Средняя его продолжительность в случае первичного бесплодия составила  $4,6 \pm 0,4$  года, в случае вторичного –  $4,1 \pm 0,2$  года (без достоверных различий).

Анализ анамнестических данных показал, что 33 (78,5%) пациентки 1 группы и 28 (77,8%) пациенток 2 группы ранее получали консервативную терапию по поводу бесплодия (табл. 1), что не привело к наступлению беременности.

Таблица 1

#### Виды консервативного лечения у обследованных пациенток с ПТС и бесплодием (n, %)

Вид лечения	1 группа (n=42)	2 группа (n=36)
Физиотерапия	6 (14,3%)*	4 (11,1%)
Индукция овуляции	7 (16,7%)*	5 (13,9%)
Использование ВРТ (искусственная инсеминация и программа экстракорпорального оплодотворения)	8 (19,0%)	10 (27,8%)*
Санаторно-курортное лечение	12 (28,6%)	9 (25,0%)
Лечение не проводилось	9 (21,4%)	8 (22,2%)

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверность отличий относительно 1-й группы.

Согласно полученным данным, частота внутриматочной патологии у пациенток с ПТС в обеих исследуемых группах представлена в таблице 2. Внутриматочная патология диагностирована у 81,0% (n=34) пациенток 1 группы и 72,2% (n=26) – 2 группы, в то время как нормальная гистологическая картина регистрировалась только у 19,0% (n=8) женщин 1 группы и 27,8% (n=10) – 2 группы ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто оказывались полипы и гиперплазия эндометрия (у 26,2% и 35,7% женщин

1 группы и у 30,6% и 19,4% пациенток 2 группы соответственно); у 11,9% и 8,3% случаев соответственно диагностирован хронический эндометрит, а у 7,1% и 13,9% пациенток соответственно по группам – даже атрофические изменения эндометрия на фоне перенесенных воспалительных заболеваний. Таким образом, у каждой четвертой женщины в исследуемых группах имела место внутриматочная патология, свидетельствующая о наличии еще и маточного фактора бесплодия.

Таблица 2

#### Характер внутриматочной патологии у пациенток исследуемых групп с ПТС и бесплодием (n, %)

Вид лечения	1 группа (n=42)	2 группа (n=36)
Гиперплазия эндометрия	11 (26,2%)*	7 (19,4%)
Полипы эндометрия	15 (35,7%)*	11 (30,6%)
Атрофия эндометрия	3 (7,1%)	5 (13,9%)*
Хронический эндометрит	5 (11,9%)	3 (8,3%)
Нормальная гистологическая картина	8 (19,0%)	10 (27,8%)*

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверность отличий относительно 1-й группы.

В ходе гистероскопии и последующего гистологического исследования образцов эндометрия было установлено, что частота внутриматочной патологии коррелирует со стадией спаечного процесса, диагностированного во время проведения лапароскопии ( $r=0,61$ ) (табл. 2). Выявленные нарушения наряду с описанными в литературе изменениями в рецепторном аппарате эндометрия снижают эффективность лечения бесплодия.

Согласно поставленной цели и задачам исследования, проанализированы выполненные объемы оперативного лечения лапароскопическим доступом, который определялся видом окклюзии МТ (табл. 3). Количество оперативных вмешательств у пациенток исследуемых групп не соответствует общему количеству женщин с ПТС и бесплодием, поскольку у одной пациентки могло быть сразу несколько вариантов оперативных вмешательств.

Проведенный анализ показал, что наиболее часто пациенткам с ПТС и бесплодием требовалось выполнение сальпингоовариолизиса и сальпингонеостомии. Частота выполнения данных объемов оперативного лечения не отличалась в

зависимости от стадии распространения спаечного процесса. Сальпингонеостомию проводили у 45,4% и 60,0% женщин в случае 1–2 стадии распространенности спаечного процесса и 12,9% и 19,2% женщин – в случае 3–4 стадии соответственно ( $p<0,05$ ).

Сальпингоэктомию проводили только при наличии спаечного процесса 3–4 стадии распространенности (у 19,3% и 19,2% пациенток соответственно) и только с письменного согласия пациентки на проведение данного объема оперативного вмешательства.

С целью оценки эффективности предложенной профилактики (один из эффективных ее критериев – наступление беременности) в послеоперационном периоде пациентки с ПТС и бесплодием были разделены на две группы: 1 группа (42 пациентки) получала предложенную нами профилактику рецидива спаечного процесса в малом тазу, 2 группа (36 пациенток) – общепринятую профилактику согласно приказу № 572н Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контрацепция применялась только на первом месяце после операции. За наступлением беременности наблюдали в течение 12 месяцев.

Таблица 3

Объемы оперативных вмешательств у пациенток исследуемых групп с ПТС и бесплодием (n, %)

Вид лечения	1 группа		2 группа	
	1А (n=11)	1Б (n=31)	2А (n=10)	2Б (n=26)
Адгезиолизис	11 (100,0%)	31 (100,0%)	10 (100,0%)	26 (100,0%)
Сальпингоовариолизис	7 (63,6%)	18 (58,1%)	7 (70,0%)	15 (57,6%)
Фимбриопластика	3 (27,3%)	2 (6,5%)*	2 (20,0%)	3 (11,5%)
Сальпингонеостомия	5 (45,4%)*	4 (12,9%)	6 (60,0%)*	5 (19,2%)
Сальпингоэктомию	–	6 (19,3%)	–	5 (19,2%)

Примечание: \* – достоверность отличий относительно подгрупп ( $p<0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что целью этого исследования была оценка отдаленных результатов лечения пациенток с бесплодием и ПТС, проанализировали отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от стадии спаечного процесса. В рамках данного исследования от анализа частоты восстановления репродуктивной функции в зависимости от объема оперативного лечения решено было отказаться (у одной пациентки могло быть сразу несколько вариантов оперативных вмешательств, поэто-

му в данном случае отсутствовала необходимая рандомизация).

В таблице 4 представлены данные об эффективности предложенной профилактики рецидива спаечного процесса органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, то есть о частоте наступления беременности в динамике в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). Если в течение 12 месяцев беременность у женщин с ПТС не наступала, женщинам предлагалось проведение цикла ВРТ как наиболее эффективного метода наступления беременности.

Частота наступления беременности в зависимости от стадии распространения спаечного процесса в течение периода наблюдения (12 месяцев) (n, %)

Период наступления беременности	1 группа		2 группа	
	1А (n=11)	1Б (n=31)	2А (n=10)	2Б (n=26)
До 6 месяцев	5 (45,4%)	5 (16,1%)	2 (20,0%)*	3 (11,5%)
6–12 месяцев	2 (18,2%)	4 (12,9%)	1 (10,0%)	1 (3,8%)*
Эктопическая беременность	–	–	–	1 (3,8%)
Всего	7 (63,6%)	9 (29,0%)	4 (30,0%)*	5 (19,1%)*

**Примечание:** \* – достоверность различий относительно подгрупп ( $p < 0,05$ ).

Результаты этого исследования показали, что наиболее высокая вероятность наступления маточной беременности в течение первых 6 месяцев послеоперационного периода наблюдалась в обеих исследуемых группах.

В целом, анализ данных показал, что суммарная частота наступления беременности в течение 12 месяцев у пациенток 1А подгруппы, которые получали предложенную профилактику, составила 63,6%, в то время как в 2А подгруппе частота наступления беременности составила лишь 30,0% при малых формах распространения СП. В случае 3–4 стадии СП частота наступления беременности составила лишь 29,0% в 1Б подгруппе, и 19,1% – в 2Б подгруппе. Результаты показали, что вероятность наступления беременности является достоверно выше у пациенток 1А подгруппы ( $p < 0,05$ ), которые получали предложенную нами профилактику и составила 63,6% при 1–2 стадии распространения спаечного процесса в первые 6 месяцев послеоперационного периода. Наименьшей была частота наступления маточной беременности через 6–12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства.

#### ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование наглядно доказывает, что предложенная профилактика рецидива СП в малом тазу у женщин репродуктивного возраста является эффективной, может обоснованно использоваться и позволяет в 2,1 раза повысить частоту наступления беременности в первые 6 месяцев послеоперационного периода в случае 1–2 стадии распространенности СП, и в 1,5 раза – в случае тяжелых форм СП малого таза.

2. Полученные результаты совпадают с данными литературы о частоте восстановления репродуктивной функции после лапароскопического лечения СП в малом тазу.

3. Раннее и комплексное применение реабилитационных мероприятий на фоне оптимизации

техники выполнения лапароскопических реконструктивно-пластических операций у пациенток с бесплодием трубного генеза предупреждает рецидив окклюзии маточных труб и позволяет повысить эффективность лечения этого вида бесплодия.

4. Полученные результаты являются основанием для широкого использования предложенной профилактики рецидива спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста в практическом здравоохранении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинская Е., Гаспаров А., Назаров С., Дорфман М. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием. *Врач.* 2010;7:43–45.

2. Дубинская Е., Гаспаров А., Бурлев В., Дорфман М., Назаров С. Отдаленные результаты лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием. *Врач.* 2011;1:53–56.

3. Ergul E., Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int. J. Surg.* 2008;6(3):253–260. doi: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010.

4. Marana R., Muzii L. Infertility adhesions. In: diZerega G.S., eds. *Peritoneal Surgery*. New York, NY: Springer-Verlag; 2000:329–333.

5. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Аникин С.С., Алексеев А.А. Перитонеальные тазовые спайки у женщин репродуктивного возраста: диагностика и тактика лечения. *Таврический медико-биологический вестник.* 2015;18(1)(69):113–116.

6. Алексеев А.А., Сулима А.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России.* 2016;1:4–14.

7. Рыбалка А.Н., Аникин С.С., Сулима А.Н. Репродуктивное здоровье женщин после эндо-

хирургического лечения трубной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2015;18(1)(69):103–107.

8. Горин В.С., Мальтинская Н.А., Будаев А.И., Мальтинский М.Л., Аракелян С.Г. Эндохирургическое лечение гидросальпинксов у женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007;73(6):31–33.

9. Коссович М.А., Коршунов С.Н., Кузовахо В.В. Оптимизация техники пересечения спаек при выполнении лапароскопических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 2009;15(1):147.

10. Anderson S.A., Beierle E.A., Chen M.K. Role of laparoscopy in the prevention and in the treatment of adhesions. *Semin. Pediatr. Surg.* 2014;23(6):353–356. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.007.

#### REFERENCES

1. Dubinskaya E., Gasparov A., Nazarov S., Dorfman M. The reproductive system in patients with pelvic peritoneal adhesions and infertility. *Vrach.* 2010;7:43–45. (In Russ).

2. Dubinskaya E., Gasparov A., Burlev V., Dorfman M., Nazarov S. Long-term results of pelvic peritoneal adhesions and infertility treatment. *Vrach.* 2011;1:53–56. (In Russ).

3. Ergul E., Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int. J. Surg.* 2008;6(3):253–260. doi: 10.1016/j.ijvsu.2007.05.010.

4. Marana R., Muzii L. Infertility adhesions. In: diZerega G.S., eds. *Peritoneal Surgery*. New York, NY: Springer-Verlag; 2000:329–333.

5. Rybalka A.N., Sulima A.N., Anikin S.S., Alekseev A.A. Peritoneal pelvic adhesions in women at reproductive age: diagnosis and treatment. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2015;18(1)(69):113–116. (In Russ).

6. Alekseev A.A., Sulima A.N. Modern concepts of pelvic adhesions etiology and pathogenesis at reproductive age women. *Medicinskij vestnik Juga Rossii.* 2016;1:4–14. (In Russ).

7. Rybalka A.N., Anikin S.S., Sulima A.N. Reproductive health of women after endosurgical treatment of ectopic pregnancy. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2015;18(1)(69):103–107. (In Russ).

8. Gorin V.S., Maltinskaja N.A., Budaev A.I., Maltinski M.L., Arakelyan S.G. Endosurgical treatment techniques of female infertility of tubo-peritoneal genesis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 2007;73(6):31–33. (In Russ).

9. Kossovich M.A., Korshunov S.N., Kuzovaho V.V. Optimizacija tehniki peresechenija spaek pri vypolnenii laparoskopicheskijh vmeshatel'stv. *Jendoskopicheskaja hirurgija.* 2009;15(1):147. (In Russ).

10. Anderson S.A., Beierle E.A., Chen M.K. Role of laparoscopy in the prevention and in the treatment of adhesions. *Semin. Pediatr. Surg.* 2014;23(6):353–356. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.007.

УДК: 618.14:616.6–055.2

## НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Рыжков В. В.<sup>1</sup>, Хажбиев А. А.<sup>1</sup>, Деревянко Т. И.<sup>2</sup>, Анташян Г. Г.<sup>1</sup>, Контлокова О. Р.<sup>1</sup>, Рыжкова Э. В.

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования,

<sup>2</sup>кафедра урологии, детской урологии-андрологии с курсом рентгенологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая консультативно-диагностическая поликлиника», 355031, г. Ставрополь, ул. Серова, 281-А, Россия

**Для корреспонденции:** Рыжков Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, E-mail: Stavrisk@yandex.ru

**For correspondence:** Valerii V. Ryzhkov, MD, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Faculty of additional professional education, Stavropol State Medical University, E-mail: Stavrisk@yandex.ru

### Information about authors:

Ryzhkov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-3782-6434>

Khazhbiev A. A., <http://orcid.org/0000-0002-4063-5479>

Derevyanko T. I., <http://orcid.org/0000-0003-1659-319X>

Antashyan G. G., <http://orcid.org/0000-0003-2394-5181>

Kontloкова O. R., <http://orcid.org/0000-0003-1677-7669>

Ryzhkova E. V., <http://orcid.org/0000-0002-2430-8929>

### РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания урогенитальной системы женщины относятся к наиболее часто встречающейся патологии, приводящей к нарушению функции органов малого таза.

Цель исследования – повышение эффективности лечения и реабилитации больных с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы женщины.

В первую группу вошли 106 женщин репродуктивного возраста, страдающих первично острым воспалением матки и ее придатков. Исследовали содержания в плазме крови гормонов гипофиза – лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, аденокортикотропного; яичников – эстрадиола и прогестерона; надпочечников – кортизола методом иммунофлюоресцентного анализа. Во вторую – 64 пациентки детородного возраста с хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта вследствие влагалищной эктопии и гипермобильности уретры.

В процессе работы было выявлено, что у 73,6% больных 1-й группы имели место нарушения в системе гипофиз–яичники и у 84,9% – в системе гипофиз–кора надпочечников. Проводили санацию очага инфекции матки, назначали полиантибактериальную терапию с учетом характера микрофлоры, физиолечение. Дано патогенетическое обоснование назначения адаптогенов и комбинированных оральных контрацептивов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. У пациенток 2-й группы производили операцию транспозиции уретры в анатомически нормальное место на фоне антибактериальной терапии.

Активная тактика лечения больных с воспалительными процессами урогенитальной системы способствует существенно повысить эффективность проводимой терапии, снизить на 15% показатели рецидивирующих и хронических форм воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания урогенитальной системы женщины, влагалищная эктопия уретры, активная тактика лечения и реабилитации больных.

### SOME MODERN CLINICAL AND MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UROGENITAL SYSTEM OF WOMEN

Ryzhkov V. V.<sup>1</sup>, Khazhbiev A. A.<sup>1</sup>, Derevyanko T. I.<sup>2</sup>, Antashyan G. G.<sup>1</sup>, Kontloкова O. R.<sup>1</sup>, Ryzhkova E. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of obstetrics and gynecology, Faculty of additional professional education,

<sup>2</sup>Department of urology, pediatric urology, andrology with the course of radiology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

<sup>3</sup>Municipal Clinical consultative-diagnostic polyclinic, Stavropol, Russia

### SUMMARY

Inflammatory diseases of the urogenital system of a woman are among the most common pathology leading to impaired pelvic organs.

Objective – to improve the effectiveness of treatment and rehabilitation of patients with inflammatory diseases of the urogenital system of women.

The first group included 106 women of reproductive age, suffering from a primary acute inflammation of the uterus and its appendages. The contents of the pituitary hormones – luteinizing, follicle-stimulating, adrenocorticotrophic; ovarian – estradiol and progesterone; adrenal glands – cortisol by method of immunofluorescence analysis. The second – 64 patients of childbearing age, with chronic and recurrent inflammatory diseases of the lower sections of the urogenital tract, due to vaginal ectopia and hypermobility of the urethra.

In the course of the work it was revealed that 73,6% of the patients of the 1st group had disorders in the pituitary–ovary system and in 84,9% – in the pituitary–adrenal gland system. The sanation of the infection center of the uterus was carried out, polyantibacterial therapy was prescribed taking into account the nature of microflora, physiotherapy. The pathogenetic substantiation of the appointment of adaptogens and combined oral contraceptives in the complex treatment of women with inflammatory diseases of the uterus and its appendages is given. Patients of the 2nd group underwent transposition surgery of the urethra to an anatomically normal place on the background of antibacterial therapy.

Active tactics of treatment of patients with inflammatory processes of the urogenital system contribute significantly to improve the effectiveness of the therapy, to reduce by 15% the rates of recurrent and chronic forms of inflammatory diseases.

**Key words: inflammatory diseases of the urogenital system of the woman, vaginal ectopy of the urethra, active tactics of treatment and rehabilitation of patients.**

Острые воспалительные заболевания матки и ее придатков являются одними из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, которые приводят к нарушениям менструальной и генеративной функций женского организма [1–4]. Смешанный характер инфицирования, развитие воспалительных заболеваний после внутриматочных вмешательств на фоне иммунодефицита определяет их тяжелое и рецидивирующее течение [5]. В генезе восходящего инфицирования велика роль заболеваний, передаваемых половым путем [6]. Первично хронические воспалительные заболевания урогенитальной системы женщины с частыми обострениями процесса нередко возникают на фоне весьма распространенной, но редко диагностируемой патологии – женской гипоспадии и гипермобильности уретры. При этом наружное отверстие уретры открывается в нетипичном месте – на передней стенке влагалища, или легко смещается во влагалище при половом акте, что способствует ретроградному попаданию влагалищной микрофлоры в укороченную при данной патологии уретру и инфицированию органов мочевой системы нетипичной для нее микрофлорой [7].

Цель исследования состояла в повышении эффективности лечения и реабилитации больных с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы женщины.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 106 больных первично острым воспалением матки и ее придатков, которые составили первую группу. 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), аденокортикотропного (АКТГ); яичников – эстрадиола и прогестерона; надпочечников – кортизола методом иммунофлюоресцентного анализа.

Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики.

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 гистероскопии, компьютерной и магнитно-ядерной томографии, бактериологических, а также патогистологических исследований материала из полости матки.

Во вторую группу вошли 64 пациентки репродуктивного возраста 18–35 лет, страдающие хроническими рецидивирующими воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитального тракта (уретриты, циститы, вульвовагиниты) вследствие влагалищной эктопии и гипермобильности уретры.

В диагностике женской гипоспадии и гипермобильности уретры использовали прием О’Доннел–Хиршхорна (рис. 1).



**Рис. 1. При введении 2-х пальцев во влагалище уретра переместилась в его полость. 1 – наружное отверстие уретры.**

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства женщин 1-й группы (75,5%) начало заболевания было острым с ярко выраженной общей и очаговой симптоматикой. 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 адренкортикотропная 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. Наблюдали 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 заболевания. Концентрация прогестерона –  $12,0\pm 1,3$  нм/л и  $20,8\pm 1,5$  нм/л соответственно ( $p\leq 0,01$ ).

Лечение пациенток 1 группы включало

санацию очага инфекции – матки (удаление инфицированных тканей плодного яйца, внутриматочного контрацептива), назначение полиантибактериальной терапии ступенчатым методом с учетом характера микрофлоры, инфузионной терапии, адаптогенов (преформированных и естественных физических факторов), пробиотиков, с последующей санаторно-курортной реабилитацией в условиях специализированного санатория г. Пятигорска. Лечебные и реабилитационные мероприятия подбирались строго индивидуально с участием врачей акушеров-гинекологов, физиотерапевтов и курортологов. С целью коррекции специфических нейроэндокринных нарушений назначали монофазные низкодозированные синтетические эстроген-гестагеновые препараты (комбинированные оральные контрацептивы (КОК)) в течение 3-х месяцев в контрацептивном режиме. Патогенетическое обоснование назначения адаптогенов и КОК в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков базировалось на полученных результатах гормональных исследований, доказывающих наличие нарушений в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах. Более того, использование КОК после перенесенного воспалительного процесса внутренних половых органов женщины являлось эффективной мерой профилактики рецидива заболевания и позволяло осуществлять планирование последующей беременности [1, 2, 8–10]. Проведенное лечение оказалось эффективным у 85% больных. У 15% возникли рецидивы, что потребовало назначения дополнительного лечения с положительным эффектом.

Лечение пациенток 2-й группы начинали с применения противовоспалительной терапии по спектру выявленной патологической микрофлоры с последующей нормализацией биоценоза влагалища. Вторым этапом выполнялось оперативное лечение – транспозиция уретры в анатомически нормальное место (рис. 2–5). Операции выполнялись в многопрофильных клинических стационарах. В послеоперационном периоде указанная фармакологическая поддержка продолжалась в течение 12–14 дней. Все пациентки были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Продолжительность наблюдения после операции составила от 2-х до 4-х лет. Ни у одной женщины не было отмечено рецидива заболевания и дизурических расстройств. У 12 из них наступила запланированная беременность, закончившаяся рождением желанных и здоровых детей.



**Рис. 2. Разрез тканей парауретральной области для создания нового анатомического места дистопированной уретры.**



**Рис. 3. Мобилизация уретры. Создано ложе для транспозиции. 1 – ложе; 2 – уретра.**



**Рис. 4. Перемещенная уретра. При введении пальцев во влагалище смещения уретры нет. 1 – мочевого катетер.**

Родоразрешение у 11 пациенток произведено путем операции кесарева сечения в плановом порядке, у одной беременной произошли срочные вагинальные роды без осложнений. Обследование и лечение пациенток 2-группы совместно осуществляли врачи акушеры-гинекологи и урологи.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, острые воспалительные заболевания матки и ее придатков обусловлены абортми

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. Основным методом лечения больных с хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями нижних отделов урогенитальной системы, обусловленных влагалищной эктопией и гипермобильностью уретры, является операция – транспозиция уретры. В качестве предоперационной подготовки и профилактики обострения воспалительного процесса в послеоперационном периоде следует использовать антибиотики и антисептики, также противовирусные препараты с учетом характера микрофлоры. Активная тактика лечения больных с воспалительными процессами урогенитальной системы способствует существенно повысить эффективность проводимой терапии, снизить на 15% показатели рецидивирующих и хронических форм воспалительных заболеваний.

#### 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. Возникающая патологическая система регуляции в гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой системах диктует необходимость назначать пациенткам адаптогены и синтетические эстроген-гестагеновые препараты. Немаловажная роль отводится санаторно-курортной реабилитации больных.

3. Женщины, страдающие воспалительными заболеваниями органов малого таза с дизурическим синдромом, должны быть осмотрены урологом с целью выявления наличия у них эктопии или гипермобильности уретры. При подтверждении диагноза им показано оперативное лечение в виде транспозиции уретры в типичное место, с периперационной профилактикой воспалительных осложнений.

4. Активная тактика ведения больных с воспалительными процессами в урогенитальной системе, соблюдение принципов этапности оказания помощи способствуют повышению эффективности

проводимой терапии, восстановлению менструальной и генеративной функций женского организма, исчезновению дизурических расстройств.

**Конфликт интересов.** Авторы информируют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. Под ред. Савельевой Г.М., Серова В.Н., Сухих Г.Т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: МЕД-пресс; 2006.
4. 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.
5. Тихомиров А.Л. Рациональная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2014;16(1):115–118.
6. 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.
7. Деревянко 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.
8. Рыжков В.В., Елисева М.Ю. Патогенетическое обоснование применения КОК при остром воспалении гениталий. Русский медицинский журнал. 2008;16(7):538–540.
9. Рыжков В.В., Деревянко Т.И., Анташян Г.Г., Колтунов Е.Н., Контлокова О.Р., Рыжкова Э.В., Альмова И.К. Клинико-морфологические аспекты острых воспалительных заболеваний матки и ее придатков. Таврический медико-биологический вестник. 2016;19(2):131–135.

10. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

#### REFERENCES

1. Akusherstvo i ginekologija: klinicheskie rekomendacii. Pod red. Savel'evoj G.M., Serova V.N., Suhij G.T. M.: GJeOTAR-Media; 2015. (In Russ).
2. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Kulakova V.I., Savel'evoj G.M., Manuhina I.B. M.: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).
3. Krasnopol'skij V.I., Bujanova S.N., Shhukina N.A. Gnojnye vospalitel'nye zabolevanija pridatkov matki. M.: MED-press; 2006. (In Russ).
4. Volchegorskij I.A., Pravdin E.V., Uzlova T.V. The specific features of an infectious and inflammatory process during exacerbations of chronic endometritis/salpingo-oophoritis in relation to prior sexually transmitted infections. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2014;14(6):75–79. (In Russ).
5. Tikhomirov A.L. Rational therapy of pelvic inflammatory disease. Ginekologija. 2014;16(1):115–118. (In Russ).
6. Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015;15(4):23–28. (In Russ).
7. Derevjanko T.I., Ryzhkov V.V. Viral infections: human papillomavirus and genital herpes type 1 and type 2 as a cause of chronic recurrent cystitis with severe dysuria in women with urethral hypermobility and hypospadiasry. Urologija. 2015;4:29–32. (In Russ).
8. Ryzhkov V.V., Eliseeva M.Yu. Pathogenetic substantiation of the use of COC in acute inflammation of the genitals. Russkij medicinskij zhurnal. 2008;16(7):538–540. (In Russ).
9. Ryzhkov V.V., Derevjanko T.I., Antashjan G.G., Koltunov E.N., Kontloкова O.R., Ryzhkova E.V., Al'mova I.K. Clinico-morphological aspects of acute inflammatory diseases of uterus and adnexa. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2016;19(2):131–135. (In Russ).
10. Prilepskaja V.N., Jaglov V.V. Vospalitel'nye zabolevanija organov malogo taza. M.: GJeOTAR-Media; 2010. (In Russ).

УДК: 618.214/215-093/-098

## МИКРОФЛОРА ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Рымашевский А. Н., Набока Ю. Л., Потапова М. В., Рымашевский М. А., Волков А. Е., Никитина Е. С.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия*

**Для корреспонденции:** Волков Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, E-mail: avolkov@aaanet.ru

**For correspondence:** Andrey E. Volkov, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology № 1, Rostov State Medical University, E-mail: avolkov@aaanet.ru

### Information about authors:

Rymashevsky A. N., <http://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Naboka Yu. L., <http://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

Potapova M. V., <http://orcid.org/0000-0001-9417-8245>

Rymashevsky M. A., <http://orcid.org/0000-0002-5862-5762>

Volkov A. E., <http://orcid.org/0000-0002-5899-1252>

Nikitina E. S., <http://orcid.org/0000-0003-2234-5889>

### РЕЗЮМЕ

Для изучения качественного и количественного составов микробиоты влагалища и полости матки у первобеременных и повторнобеременных женщин, родоразрешенных посредством кесарева сечения, обследована 51 женщина, из них первобеременных – 25 человек (1 группа), 26 – повторнобеременных (2 группа). По наличию сопутствующей соматической патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обеих групп сопоставимы. Все пациентки обеих групп родоразрешены в сроке доношенной беременности посредством кесарева сечения. Антибиотикотерапия и санация влагалища во время беременности не проводились. Всем пациенткам проводился забор отделяемого из заднего свода влагалища утром до операции, биоптаты эндометрия – интраоперационно.

У пациенток 1-ой и 2-ой групп *Lactobacillus* spp. регистрировались в 28,0% и 42,3% соответственно. В полости матки верифицирован определенный паттерн микробиоты с доминированием *S.epidermidis* и *Propionibacterium* spp. В каждой отдельной группе выявлены достоверные корреляционные связи между микробиотой влагалища и полостью матки. В 1-ой группе выявлены корреляции для 6 таксонов (*Eubacterium* spp., *S.epidermidis*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *E.coli*, *K.oxytoca*), во 2-ой группе – для 4 таксонов (*S.epidermidis*, *S.lugdunensis*, *S.aureus*, *Propionibacterium* spp.) при отсутствии клинических и лабораторных признаков воспалительной реакции.

**Ключевые слова:** беременность, микрофлора, генитальный тракт.

### MICROFLORA OF THE GENITAL TRACT AT TERM PREGNANCY

**Rymashevsky A. N., Naboka Y. L., Potapova M. V., Rymashevsky M. A., Volkov A. E., Nikitina E. S.**

*Department of obstetrics and gynecology № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

### SUMMARY

To study the qualitative and quantitative composition of the vaginal microbiota and uterus in primigravida and multigravida women, delivery by caesarean section 51 women surveyed, including primigravidas – 25 people (group 1), 26 – multigravidas (group 2). The patients of both groups were comparable based on the presence of the same somatic pathology, obstetric record, and were all cleared for caesarean section delivery while due. Neither antibiotic therapy nor uterus lavage were conducted during pregnancy. Samples for testing were taken from all the patients' lateral fornix the morning before the surgery, samples for endometrium biopsy were taken intraoperatively.

Patients of the 1st and 2nd groups of *Lactobacillus* spp. detected in 28,0% and 42,3% respectively. In the cavity of the uterus verified certain microbiota pattern, with the dominance of *S.epidermidis* and *Propionibacterium* spp. In each group, there were significant correlations between vaginal microbiota and the cavity of the uterus. The first group showed a correlation for 6 taxa (*Eubacterium* spp, *S.epidermidis*, *Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium* spp, *E.coli*, *K.oxytoca*). In the second group – 4 taxa (*S.epidermidis*, *S.lugdunensis*, *S.aureus*, *Propionibacterium* spp.), the absence of clinical and laboratory signs of inflammatory reaction.

**Key words:** pregnancy, microflora, genital tract.

Фундаментом современных исследований микробиоты человека для дифференцировки нормальных и патологических состояний являются данные пятилетней работы консорциума американских учёных над проектом Национальных институтов здоровья «Микробиом человека» [«Human Microbiome Project» (2012); [www.human-microbiome.org](http://www.human-microbiome.org)] [1]. Так, в настоящее время известно, что на коже, во влагалище и в полости рта располагаются важные локусы обитания для различных бактериальных сообществ, обеспечивающих иммунный ответ различным потенциальным патогенам [2].

Влагалищная микрофлора человека является ведущим компонентом системы защиты от микробно-вирусных инфекций. Во время гестации происходят сочетанные изменения во многих физиологических системах, направленные на вынашивание и рождение здорового потомства – это синхронизированные между собой гормональные изменения, увеличение веса, модуляции иммунной системы и многие другие [3]. В то время как некоторые ассоциированные с беременностью гормональные и метаболические изменения были известны в течение многих десятилетий, кардинальные изменения в составе микробиома, происходящие во время беременности, были оценены лишь недавно. В период беременности роль нормальной влагалищной микробиоты существенно возрастает, от ее состава во многом зависит состояние матери и плода, а в последующем и здоровье новорожденного [4]. По мнению Aagaard K. и соавторов, в микробиоте влагалища во время беременности преобладают *Lactobacillus*, *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetales* [5]. Среди *Lactobacillus* доминируют *L.gasseri*, *L.crispatus*, *L.jensenii*, *L.iners*. Как и в кишечнике, влагалищная микробиота претерпевает значительные изменения во время беременности со снижением общего разнообразия микроорганизмов и значительным увеличением количества *Lactobacillus* [5–7]. Данные, полученные Prince A. L. и соавторами [8], свидетельствуют, что эти изменения коррелируют с уменьшением pH и увеличением выделений из влагалища. Ряд авторов считает, что доминирование *Lactobacillus* при беременности варьирует в зависимости от этнической группы. Так, в частности, *L.jensenii* преимущественно встречается у женщин Азии и Кавказа, а *L.gasseri* отсутствует у африканских женщин [9]. Исследование влагалищной микробиоты беременных афроамериканок показали преобладание у них одного типа *Lactobacillus* над другими [10]. В то же самое время, по мнению DiGiulio D. V. и соавторов, в микробиоте влагалища на протяжении всей беременности отсутствуют значительные изменения [11]. Вместе с тем, авторы обнаружили явные различия в послеродовом периоде, сохраняющиеся в течение года, в

течение которого влагалищная микробиота больше коррелировала с микробиотой кишечника, с замещением *Lactobacillus* различными анаэробными бактериями (*Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Anaerococcus*) [10]. Таким образом, в настоящий момент нет единого мнения о видовом составе микробиоты генитального тракта и её изменениях во время беременности, о микробных паттернах полости матки. В связи с этим целью исследования стало изучение качественного и количественного составов микробиоты влагалища и полости матки у перво- и повторнородящих женщин.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследована 51 женщина: 1-я группа (n=25) – первобеременные, 2-я группа (n=26) – повторнобеременные женщины. Пациентки обеих групп были сопоставимы по наличию сопутствующей соматической патологии и акушерско-гинекологическому анамнезу. Антибиотикотерапия и санация влагалища во время беременности не проводились. Пациентки обеих групп были родоразрешены посредством кесарева сечения в сроке доношенной беременности. Показанием к операции в 1-ой группе явилась миопия высокой степени, во 2-ой – наличие послеоперационного рубца на матке. У обследуемых обеих групп отделяемое заднего свода влагалища забирали утром в день операции. Забор материала осуществляли в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039-05 стерильным тампоном, помещенным в транспортную среду *Hiculture Transport N/Alternative Thioglycollate medium* (HIMEDIA). Биопсия эндометрия проводилась интраоперационно. Транспортировку исследуемого материала в лабораторию осуществляли в течение 30–60 минут.

Бактериологическое исследование материала проводили в соответствии с рекомендациями Меньшикова В. В. (2009) на питательных средах для культивирования факультативно-анаэробных бактерий (ФАБ) и неклостридиально-анаэробных бактерий (НАБ). В работе использованы среды фирмы HIMEDIA (Индия). Для культивирования ФАБ использовали *MacConkey Agar*, *HiCrome Enterococci Agar*, *HiCrome Aureus Agar Base*, *Blood Agar Base*, *HiCrome Candida Differential Agar*, *Streptococcus Selection Agar*. Для культивирования НАБ – *Rogosa Agar*, *Anaerobic Agar*, *Bacteroides Bile Esculinum Agar*, *Bifidobacterium Agar*. Посевы инкубировали в термостате (t=37°C). Время инкубации для ФАБ составило 24–48 часов, для НАБ – 48–72 часа. Для создания анаэробных условий использовали *AnaeroHiGas Pak*. Идентификацию микроорганизмов проводили по морфотинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (*Lachema*, Чехия).

Статистическая обработка: сравнение медиан концентраций в группах проводили с помощью теста Манна–Уитни, частот встречаемости бактерий с помощью теста Фишера; для оценки корреляции между концентрациями бактерий использовался коэффициент Спирмена, между встречаемостью бактерий – коэффициент V Крамера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При бактериологическом исследовании заднего свода влагалища (ЗСВ) беременных 1-ой группы *Lactobacillus spp.* обнаружены у 28,0% обследуемых. Паттерн ФАБ был представлен коагулазоотрицательными стафилококками (КОС), *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *E.coli*, *S.aureus*, *K.oxytoca*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Среди ФАБ доминировали КОС (56,0%) и *Corynebacterium spp.* (44,0%). Паттерн КОС был представлен 5 видами с преобладанием *S.epidermidis* (32,0%). С одинаковой частотой во влагалище регистрировали *S.lugdunensis* и *S.simulans* (по 8,0%), а также *S.xylosus*, *S.hominis* (по 4,0%). Таксономическая структура НАБ представлена 7 родами с доминированием *Eubacterium spp.* (100,0%). Практически у каждой второй женщины (48,0%) в ЗСВ регистрировали *Peptostreptococcus spp.*

При бактериологическом исследовании ЗСВ беременных 2-ой группы *Lactobacillus spp.* (42,3%) верифицировали достоверно чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с 1-ой группой, но в количестве, не отличающемся ( $p>0,05$ ) от аналогичных показателей в 1-ой группе.

В кластерах ФАБ и НАБ выявлено доминирование таксонов, аналогичных 1-ой группе. Частота обнаружения различных родов микроорганизмов варьировала незначительно по сравнению с изучаемыми показателями в 1-ой группе. Однако во 2-ой группе в ЗСВ достоверно чаще ( $p<0,05$ ) обнаружены КОС (76,9%), *Peptostreptococcus spp.* (69,2%), *Peptococcus spp.* (11,5%) ( $p>0,05$ ) и реже – *S.aureus* (7,7%) и *Bacteroides spp.* (3,8%). Статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) в концентрации микроорганизмов, верифицированных во влагалище беременных 1-ой и 2-ой групп, не обнаружено.

При бактериологическом исследовании биоптата эндометрия (БЭ) у обследуемых 1-ой группы отсутствие роста бактерий регистрировали в 12,0% случаев. Спектр ФАБ, обнаруженных в БЭ,

был представлен КОС (44,0%), *Corynebacterium spp.*, *S.aureus*, *K.oxytoca*, *E.faecalis* (по 8,0%), *E.coli*, *Bacillus spp.* (по 4,0%). Паттерн НАБ, обнаруженных в БЭ, был уже, чем во влагалище обследуемых этой группы, и представлен 3 таксонами: *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Уровень обсемененности БЭ был незначительным, с максимальным для *Peptostreptococcus spp.* ( $2,2\pm 0,2$  КОЕ/биоптат).

При бактериологическом исследовании БЭ обследуемых 2-ой группы отсутствие роста бактерий обнаружено в 7,7% случаев. Необходимо отметить, что паттерн ФАБ, выделенных из БЭ обследуемых 2-ой группы, был уже по сравнению с 1-ой группой и представлен КОС (88,5%), *S.aureus* (7,7%), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *S.albicans* (по 3,8%). Таксономическая структура НАБ была представлена аналогичными 1-ой группе тремя таксонами с доминированием *Propionibacterium spp.* (15,4%). Необходимо отметить, что частота обнаружения НАБ и уровень обсемененности БЭ были достоверно выше ( $p<0,05$ ) в первой группе по сравнению со второй.

При сравнении микробных паттернов отделяемого заднего свода влагалища и биоптата эндометрия у обследуемых 1-ой группы выявлено 8 идентичных таксонов микроорганизмов (КОС, *Corynebacterium spp.*, *E.coli*, *S.aureus*, *K.oxytoca*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*) (табл. 1). Достоверные корреляционные связи ( $V=0,433$ ,  $p=0,027$ ) выявлены для 6 таксонов (*Eubacterium spp.*, *S.epidermidis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *E.coli*, *K.oxytoca*). При анализе частоты обнаружения различных родов микроорганизмов, верифицированных в локусе «влагалище – полость матки», обнаружена тенденция снижения изучаемого показателя ( $p<0,05$ ) для большинства родов и/или видов (КОС, *Corynebacterium spp.*, *E.coli*, *S.aureus*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), обнаруженных в БЭ. Исключение составили штаммы *K.oxytoca* и *Propionibacterium spp.*, которые достоверно чаще ( $p<0,05$ ) регистрировали в БЭ. Аналогичная тенденция снижения показателей выявлена и для концентраций микроорганизмов, обнаруженных в БЭ. Во всех случаях изучаемый показатель был достоверно снижен ( $p<0,05$ ) в БЭ по сравнению с аналогичным в ЗСВ.

Таблица 1

Микробные паттерны влагалища и полости матки обследуемых 1 группы

Микроорганизмы	Влагалище		Полость матки	
	1	2	1	2
Факультативно-анаэробные бактерии				
КОС	56,0*	2,79±0,8	44,0	1,3±0,3*

Продолжение таблицы 1

<i>Corynebacterium</i> spp.	44,0*	2,45±0,7	8,0	1,0±0,1*
<i>Streptococcus</i> spp.	32,0	3,5±0,7	0	0
<i>E.coli</i>	16,0*	2,25±0,5	4,0	1,0±0,1*
<i>S.aureus</i>	12,0	4,3±1,5	8,0	1,5±0,5*
<i>K.oxytoca</i>	4,0	4,0±0,1	8,0*	2,0±0,1*
<i>Bacillus</i> spp.	0	0	4,0	1,0±0,1*
<i>E.faecalis</i>	0	0	8,0	1,0±0,1*
<i>Candida</i> spp.	24,0	4,8±1,4	0	0
Некlostридиально-анаэробные бактерии				
<i>Eubacterium</i> spp.	100,0*	6,6±1,2	24,0	2,0±0,1*
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	48,0*	4,7±1,9	16,0	2,2±0,2*
<i>Lactobacillus</i> spp.	28,0	4,1±1,6	0	0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	20,0	2,8±1,8	0	0
<i>Propionibacterium</i> spp.	16,0	4,5±2,1	36,0*	1,7±0,5*
<i>Peptococcus</i> spp.	8,0	5,0±0,1	0	0
<i>Bacteroides</i> spp.	8,0	7,0±0,1	0	0

**Примечание:** 1 – частота обнаружения (%); 2 – среднее количество (lg КОЕ/мл); \* –  $p < 0,05$ .

Во 2 группе обследуемых также был проведен сравнительный анализ микробиоты влагалища и полости матки (табл. 2). Идентичность выделенных микроорганизмов регистрировали по 7 таксонам (КОС, *Corynebacterium* spp., *S.aureus*, *Candida* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.). Достоверные корреляционные связи ( $V=0,433$ ,  $p=0,027$ ) обнаружены для 4 таксонов. В группе КОС для *S.epidermidis* и *S.lugdunensis*, а также для *S.aureus* и *Propionibacterium* spp. Штаммы *Bacillus* spp. обнаруживали только в БЭ. Аналогично обследуемым

1-ой группы, во 2-ой группе в БЭ отсутствовали *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., которые регистрировали в ЗСВ. Во 2-ой группе наблюдали общую тенденцию с 1-ой группой, заключающуюся в снижении частоты обнаружения (для большинства таксонов) и концентрации микроорганизмов, выделенных из БЭ. Исключение составили КОС, частота обнаружения которых была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в БЭ, и *S.aureus*, частота обнаружения которых была равнозначной в ЗСВ и БЭ.

Таблица 2

Микробные паттерны влагалища и полости матки обследуемых 2 группы

Микроорганизмы	Влагалище		Полость матки	
	1	2	1	2
Факультативно-анаэробные бактерии				
КОС	76,9	2,8±1,0	88,5*	1,5±0,5
<i>Corynebacterium</i> spp.	42,3*	2,6±0,8	3,8	1,0±0,1
<i>Streptococcus</i> spp.	38,5	2,9±1,3	0	0
<i>E.coli</i>	11,5	2,7±0,6	0	0
<i>S.aureus</i>	7,7	3,5±0,7	7,7	1,0±0,1
<i>Klebsiella</i> spp.	3,8	2,0±0,1	0	0

Продолжение таблицы 2

Bacillus spp.	0	0	3,8	1,0±0,1
Candida spp.	19,2*	5,0±1,4	3,8	1,0±0,1
Некклостридиально-анаэробные бактерии				
Eubacterium spp.	92,3*	7,2±1,3	7,7	2,0±0,1
Peptostreptococcus spp.	69,2*	4,6±1,7	7,7	2,0±0,1
Lactobacillus spp.	42,3	4,4±1,6	0	0
Propionibacterium spp.	19,2	4,8±1,5	15,4	1,0±0,1*
Bifidobacterium spp.	19,2	3,0±2,2	0	0
Peptococcus spp.	11,5	5,7±0,6	0	0
Bacteroides spp.	3,0	7,0±0,1	0	0

**Примечание:** 1 – частота обнаружения (%); 2 – среднее количество (lg КОЕ/мл); \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, в 1-ой группе обследуемых в локусе «влагалище – полость матки» между частотой обнаружения различных таксонов микроорганизмов выявлены статистически достоверные связи для 6 родов и/или видов, а во 2-ой группе – для 4 таксонов. Общими таксонами среди ФАБ явились *S.epidermidis*, среди НАБ – *Propionibacterium spp.*

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Основные симбионты влагалища *Lactobacillus spp.* обнаружены в 28,0% случаев у первородящих и в 42,3% – у повторнородящих женщин. Снижение *Lactobacillus spp.* не сопровождалось клиническими симптомами.

У женщин обеих групп практически в 100,0% случаев в микробиоте влагалища присутствовали *Eubacterium spp.*

Полость матки заселена целым рядом представителей условно-патогенной микрофлоры. Основными резидентами данного биотопа, по результатам нашего исследования, являются *S.epidermidis* и *Propionibacterium spp.* В 1-ой группе выявляются достоверные корреляции в локусе «влагалище – полость матки» для 6 видов (*Eubacterium spp.*, *S.epidermidis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *E.coli*, *K.oxytoca*), во 2-ой группе – для 4 (*S.epidermidis*, *S.lugdunensis*, *S.aureus*, *Propionibacterium spp.*).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать заключение о том, что микрофлора заднего свода влагалища и полости матки схожи. Следует отметить, что, несмотря на наличие микробиоты в полости матки, у пациенток обеих групп отсутствовали признаки воспаления, что подтверждалось лабораторными и клиническими данными.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gevers D., Knight R., Petrosino J.F., Huang K., McGuire A.L., Birren B.W., Nelson K.E., White O., Methé B.A., Huttenhower C. The human microbiome project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012;10(8):e1001377. doi:10.1371/journal.pbio.1001377.
2. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W., Deming C., Quinones M., Koo L., Conlan S., Spencer S., Hall J.A., Dzutsev A., Kong H., Campbell D.J., Trinchieri G., Segre J.A., Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012;337(6098):1115–1119. doi: 10.1126/science.1225152.
3. Dunlop A.L., Mülle J.G., Ferranti E.P., Edwards S., Dunn A.B., Corwin E.J. Maternal microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: a review. *Adv. Neonatal Care.* 2015;15(6):377–385. doi: 10.1097/ANC.0000000000000218.
4. Kumar P., Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger. Med. J.* 2012;53(4):179–183. doi: 10.4103/0300-1652.107549.
5. Aagaard K., Riehle K., Ma J., Segata N., Mistretta T.A., Coarfa C., Raza S., Rosenbaum S., Van den Veyver I., Milosavljevic A., Gevers D., Huttenhower C., Petrosino J., Versalovic J. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One.* 2012;7(6):e36466. doi: 10.1371/journal.pone.0036466.
6. Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Свирава Э.Г., Брагина Л.Е. Особенности микробиоценозов влагалища и толстого кишечника у беременных в третьем триместре беременности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011;6(129):120–123.
7. Набока Ю.Л., Бондаренко В.М., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. Формирование нормальной

микробиоты у новорожденных. Ростов н/Д.; 2014.

8. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin. Reprod. Med.* 2014;32(1):14–22. doi: 10.1055/s-0033-1361818.

9. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T.G., Holmes E., Nicholson J.K., Marchesi J.R., Bennett P.R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci. Rep.* 2015;5:8988. doi: 10.1038/srep08988.

10. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L., Galuppi M., Lamont R.F., Chaemsathong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):10. doi: 10.1186/2049-2618-2-10.

11. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A., Sun C.L., Goltsman D.S., Wong R.J., Shaw G., Stevenson D.K., Holmes S.P., Relman D.A. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112(35):11060–11065. doi: 10.1073/pnas.1502875112.

#### REFERENCES

1. Gevers D., Knight R., Petrosino J.F., Huang K., McGuire A.L., Birren B.W., Nelson K.E., White O., Methé B.A., Huttenhower C. The human microbiome project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012;10(8):e1001377. doi:10.1371/journal.pbio.1001377.

2. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W., Deming C., Quinones M., Koo L., Conlan S., Spencer S., Hall J.A., Dzutsev A., Kong H., Campbell D.J., Trinchieri G., Segre J.A., Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012;337(6098):1115–1119. doi: 10.1126/science.1225152.

3. Dunlop A.L., Mulle J.G., Ferranti E.P., Edwards S., Dunn A.B., Corwin E.J. Maternal microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: a review. *Adv. Neonatal Care.* 2015;15(6):377–385. doi:

10.1097/ANC.0000000000000218.

4. Kumar P., Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger. Med. J.* 2012;53(4):179–183. doi: 10.4103/0300-1652.107549.

5. Aagaard K., Riehle K., Ma J., Segata N., Mistretta T.A., Coarfa C., Raza S., Rosenbaum S., Van den Veyver I., Milosavljevic A., Gevers D., Huttenhower C., Petrosino J., Versalovic J. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One.* 2012;7(6):e36466. doi: 10.1371/journal.pone.0036466.

6. Rymashevsky A.N., Naboka Y.L., Svirava E.G., Bragina L.E. Characteristics of the vagina and rectum biocenosis in pregnant women during the third trimester. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2011;6(129):120–123. (In Russ).

7. Naboka Ju.L., Bondarenko V.M., Rymashevskij A.N., Svirava Je.G. Formirovanie normal'noj mikroflory u novorozhdennyh. *Rostov n/D.*; 2014. (In Russ).

8. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin. Reprod. Med.* 2014;32(1):14–22. doi: 10.1055/s-0033-1361818.

9. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T.G., Holmes E., Nicholson J.K., Marchesi J.R., Bennett P.R. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci. Rep.* 2015;5:8988. doi: 10.1038/srep08988.

10. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L., Galuppi M., Lamont R.F., Chaemsathong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):10. doi: 10.1186/2049-2618-2-10.

11. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A., Sun C.L., Goltsman D.S., Wong R.J., Shaw G., Stevenson D.K., Holmes S.P., Relman D.A. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112(35):11060–11065. doi: 10.1073/pnas.1502875112.

УДК: 616.831-053.36-07

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА И НЕЙРОТРОФИНА NT4/5 У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С НАРУШЕНИЕМ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ

Самсонова Т. В., Земляникин К. О., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Самсонова Татьяна Вячеславовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: tv\_samsonova@mail.ru

**For correspondence:** Tatiana V. Samsonova, MD, leading researcher, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: tv\_samsonova@mail.ru

### Information about authors:

Samsonova T. V., <http://orcid.org/0000-0001-6102-6173>

Zemlyanikin K. O., <http://orcid.org/0000-0001-6198-1592>

Nazarov S. B., <http://orcid.org/0000-0003-1545-7655>

Kuzmenko G. N., <http://orcid.org/0000-0001-5772-9271>

Popova I. G., <http://orcid.org/0000-0003-1836-3523>

### РЕЗЮМЕ

Нейропептиды и нейротрофические факторы играют важную роль в регуляции функций мозга в норме и при патологии. Актуальной задачей является изучение особенностей их продукции у детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС). Обследовано 77 детей первого года жизни, из которых основную группу составили 63 ребенка с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, контрольную – 14 человек без неврологической патологии. При проспективном анализе основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от типа нарушения мышечного тонуса: с преобладанием мышечной гипотонии (n=38) и с преобладанием мышечного гипертонуса (n=25). При ретроспективном анализе дети основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС: с компенсацией нарушения моторного развития (n=39), неспецифической задержкой моторного развития (n=13) и детским церебральным параличом (n=11). Всем детям проводилось неврологическое обследование с оценкой психомоторного развития по методу Журбы Л. П., Мастюковой Е. М.; определение содержания вазоактивного интестинального пептида (VIP) и NT4/5 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в возрасте 3–6 месяцев жизни. В результате исследования установлены особенности показателей содержания вазоактивного интестинального пептида VIP и NT4/5 в крови у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни с нарушением моторного развития при разных типах нарушения мышечного тонуса и различных исходах перинатального поражения ЦНС.

**Ключевые слова:** VIP, NT4/5, нарушение моторного развития, перинатальное поражение центральной нервной системы.

## CHARACTERISTICS OF THE CONTENT OF THE INTESTINAL PEPTIDE VIP AND NEUROTROPHIN NT4/5 AT CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH THE DEVELOPMENTAL DISORDERS OF MOTOR FUNCTION

Samsonova T. V., Zemlyanikin K. O., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Popova I. G.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

Neuropeptides and neurotrophic factors play an important role in the regulation of brain functions in normal and in pathological development. An urgent task is to detect the characteristics of its production in children with consequences of perinatal injury of the central nervous system (CNS). There were examined 77 children at the age of the first year of life. The main group consisted of 63 children with a consequences of perinatal hypoxic involvement of the CNS by way of a developmental disorder of motor function, the control group included 14 people without neurologic pathology. In prospective analysis, the main group was divided into two subgroups, depending on the type of the muscle tone disorder: with prevalence of muscle hypotension (n=38) and prevalence of muscle hypertension (n=25). In the retrospective analysis, the children of the main group were divided into three subgroups depending on the outcomes of the perinatal affection of the CNS: with compensation of developmental disorder of motor function (n=39), nonspecific motor development delay (n=13), and infantile cerebral palsy (n=11). All children were conducted by the neurological examination with

an assessment of psychomotor development by the method of Zhurba L. P., Mastjukova E. M.; determination of the content of VIP and NT4/5 in blood serum by the method of enzyme immunoassay at the age of 3–6 months of life. As a result of the study, there were detected the special characteristics of the VIP and NT4/5 content in blood in children aged 3–6 months of life with the developmental disorders of motor function with different types of muscle tone disorder and various outcomes of the perinatal CNS injury.

**Key words:** VIP, NT4/5, developmental disorders of motor function, perinatal central nervous system injury.

Нейропептиды и нейротрофические факторы играют важную роль в регуляции функций мозга в норме и при патологии [1–6]. Актуальной задачей является изучение особенностей их продукции у детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы [7–9]. Однако они недостаточно изучены у детей с нарушением моторного развития [10]. Цель работы: установить особенности показателей продукции вазоактивного интестинального пептида и нейротрофина NT4/5 (NT4/5) у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде нарушения моторного развития в возрасте 3–6 месяцев жизни.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 детей первого года жизни на базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функции ЦНС Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Гордкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 01.2014 по 12.2015 год. Основную группу составили 63 ребенка с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, контрольную группу – 14 детей без неврологической патологии. Критериями исключения являлись врожденные пороки развития, тяжелая соматическая патология. При проспективном анализе основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от типа нарушения мышечного тонуса: с преобладанием мышечной гипотонии (n=38) и с преобладанием мышечного гипертонуса (n=25). При ретроспективном анализе дети основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС: с компенсацией нарушения моторного развития (n=39), неспецифической задержкой моторного развития (n=13) и детским церебральным параличом (ДЦП, n=11). Всем детям проводилось неврологическое обследование с оценкой психомоторного развития по методу Журбы Л. П., Мастюковой Е. М.; опре-

деление количества VIP и NT4/5 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре серии EL808 Ultra Microplate Readers наборами «RayBio Human» (USA) и «Peninsula Laboratories, LLS» (USA) соответственно в возрасте 3–6 месяцев жизни. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2003, STATISTICA 10. Анализ и описание количественных данных проводились с учетом отсутствия нормального распределения. Определялись медиана (Me), интерквартильные размеры – UQ-LQ (25%–75% процентиля). Уровень значимости различий (p) между величинами определялся по критериям Манна–Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При неврологическом обследовании детей основной группы установлено, что задержка рефлексии безусловных рефлексов отмечалась у них чаще, чем в контрольной группе (38,1% и 5,2% соответственно,  $p=0,006$ ). Становление цепных симметричных рефлексов в основной группе детей также задерживалось чаще, чем в контрольной (47,6% и 5,2% соответственно,  $p=0,008$ ). Общая оценка уровня возрастного психомоторного развития по методу Журбы Л. П., Мастюковой Е. М. в основной группе была ниже, чем в контрольной ( $26,2\pm 0,4$  и  $28,9\pm 0,1$  соответственно,  $p=0,000$ ).

Анализ результатов исследования содержания вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови у детей с нарушением моторного развития показал, что оно было выше, чем в контрольной группе (1,05 и 0,41,  $p=0,01$  соответственно) (табл. 1). При исследовании показателей концентрации VIP в сыворотке крови у детей с различными типами нарушения мышечного тонуса установлено, что при преобладании мышечного гипертонуса ее значения были выше, чем в контрольной группе (1,3 и 0,41,  $p=0,004$  соответственно). У детей с мышечной гипотонией количество VIP в сыворотке крови статистически значимо не отличалось от показателя в контрольной группе и в подгруппе с преобладанием мышечного гипертонуса ( $p=0,1$  и  $p=0,08$  соответственно).

Таблица 1

## Содержание VIP и NT4/5 в сыворотке крови у детей с нарушением моторного развития

Группы детей	Показатели содержания VIP (нг/мл)	Показатели содержания NT4/5 (пг/мл)
Основная группа (n=63)	1,05 (0,38–1,43) <sup>1*</sup>	84,62 (44,4 –172,7)
Дети с преобладанием мышечной гипотонии (n=35)	0,78 (0,32–1,32)	103,4 (54,07–178,8)
Дети с преобладанием мышечного гипертонуса (n=28)	1,3 (0,89–1,49) <sup>1*</sup>	64,56 (31,97–154,8)
Контрольная группа (n=14)	0,41 (0,23–0,95)	87,28 (52,87–161,9)

**Примечание:** 1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы; \* –  $p < 0,05$ .

При исследовании содержания VIP в сыворотке крови у детей с различными исходами перинатального поражения центральной нервной системы к концу первого года жизни установлено, что в группе с установленным в последствии диагнозом ДЦП оно было выше, чем у детей контрольной группы (1,03 и 0,41,  $p=0,03$  соответственно) (табл. 2).

Анализ результатов исследования содержания нейротрофина NT4/5 в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп показал, что оно не имело статистически значимых различий ( $p=0,5$ ) (табл. 1). Показатели количества NT4/5 в сыворотке крови у детей с различными типами патологического мышечного тонуса статистически значимо не различались и не отличались от

таковых у детей контрольной группы ( $p=0,09$ ,  $p=0,2$  и  $p=0,7$  соответственно).

При оценке показателей содержания NT4/5 в сыворотке крови у детей основной группы с различными последующими исходами перинатального поражения центральной нервной системы установлено, что при ДЦП и неспецифической задержке моторного развития оно было ниже, чем в контрольной группе (31,97 и 87,28,  $p=0,017$ ; 51,4 и 87,28,  $p=0,028$  соответственно, табл. 2). У детей с компенсацией двигательных нарушений к концу первого года жизни количество NT4/5 в сыворотке крови было выше, чем у детей с неспецифической задержкой моторного развития и детским церебральным параличом (129,8 и 51,4,  $p=0,02$ ; 129,8 и 31,97,  $p=0,018$  соответственно).

Таблица 2

## Содержание VIP и NT4/5 в сыворотке крови у детей с нарушением моторного развития при различных исходах перинатальных поражений центральной нервной системы

Исходы перинатального поражения центральной нервной системы к первому году жизни у детей исследуемых групп	Показатели содержания VIP (нг/мл)	Показатели содержания NT4/5 (пг/мл)
Детский церебральный паралич (n=11)	1,03 (0,89–1,38) <sup>1*</sup>	31,97 (24,39–49,95) <sup>1*,2**</sup>
Неспецифическая задержка психомоторного развития (n=13)	1,13 (0,39–1,42)	51,4 (27,7–63,83) <sup>1*,2**</sup>
Компенсация двигательных нарушений (n=37)	0,91 (0,28–1,49)	129,8 (73,8–182,3)
Контрольная группа (n=14)	0,41 (0,23–0,95)	87,28 (52,87–161,9)

**Примечание:** 1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями детей контрольной группы; 2 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями детей с компенсацией двигательных расстройств; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о повышении содержания вазоактивного интестинального пептида в крови у детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития по сравнению с таковым у детей без неврологической патологии свидетельствует об увеличении у них продукции VIP. Как известно, образование этого нейропептида возрастает под влиянием факторов активации пролиферации или антигенной стимуляции, воспаления или апоптоза, которые могут быть следствием перинатальной гипоксии [11]. При последствиях перинатального поражения ЦНС у детей к возрасту 3–6 месяцев жизни увеличивается число дистрофических изменений нейронов, идет процесс дегенерации, который является следствием произошедшего разрыва синаптических связей, нарушения взаимодействия различных областей мозга. При значительной выраженности этих процессов в клинической картине нарастают спастические явления, приводящие к преобладанию мышечного гипертонуса. В то же время у ряда детей с меньшей тяжестью поражения или более выраженными репаративными процессами в нервной системе отмечается прогресс, проявляющийся снижением выраженности неврологических расстройств. По-видимому, с этим связано повышение количества VIP в крови у детей с преобладанием мышечного гипертонуса и последующим исходом перинатальных поражений ЦНС в ДЦП по сравнению с таковым у детей контрольной группы. Учитывая нейропротекторные и нейротрофические свойства вазоактивного интестинального пептида, можно предположить, что повышение показателей его продукции у детей с неблагоприятным течением последствий перинатальных поражений ЦНС является одним из компенсаторных саногенетических механизмов.

Как известно, NT4/5 – нейротрофический фактор из группы нейротрофинов, которые являются мощными стимуляторами нейрогенеза – дифференцировки клеток-предшественников нейронов, их роста и выживания, предотвращения инициации апоптоза. NT4/5 играет адаптивную роль в формировании пластичности мозга, предупреждает гибель двигательных нейронов в перинатальном и постнатальном периодах, стимулирует их рост и дифференцировку [12]. Как показывают наши данные, у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни с последствиями перинатальных поражений ЦНС и дальнейшим исходом в ДЦП и неспецифическую задержку моторного развития показатели продукции NT4/5 снижены по сравнению с таковыми у детей без неврологической патологии и с компенсацией нарушения моторного развития. По-видимому, это способствует более выраженно-

му повреждению мотонейронов и развитию более тяжелых последствий и исходов перинатальных поражений ЦНС у этих детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлены особенности содержания вазоактивного интестинального пептида и нейротрофина NT4/5 в сыворотке крови у детей с нарушением моторного развития в возрасте 3–6 месяцев жизни при разных типах нарушения мышечного тонуса и различных исходах перинатального поражения ЦНС к концу первого года жизни. Выявлено повышение содержания VIP в крови у детей с преобладанием мышечного гипертонуса и последующим исходом перинатальных поражений ЦНС в ДЦП по сравнению со значением данного показателя в контрольной группе. Установлено снижение концентрации NT4/5 в крови у детей с неспецифической задержкой моторного развития и детским церебральным параличом по сравнению с результатами у детей без неврологической патологии и при компенсации нарушения моторного развития.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов А.В., Руденок В.В. Динамика экспрессии вазоактивного интестинального полипептида в тимусе плодов и новорожденных человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012;3:81–86.
2. Гомазков О.А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция «минипептидов». Нейрохимия. 2012;29(3):189–199.
3. Новикова Д.А., Арсеньева Е.Н. Влияние комплексной терапии на содержание нейротрофических факторов у новорожденных детей с церебральной ишемией. Российский педиатрический журнал. 2012;5:9–13.
4. Овчаренко Л.С., Шамрай И.В., Вертегел А.А. Нейроиммунные механизмы генеза частых повторных эпизодов острых бронхитов у детей. Перинатология и педиатрия. 2013;3(55):118.
5. Кривоносова Г.М., Легонькова Т.И., Косенкова Т.В. Особенности нейропептидного статуса детей с бронхиальной астмой и последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:291.
6. Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Содержание нейроспецифической енолазы и нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(6):38–42.

7. Соколова М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(1):93–96.

8. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В., Мухина И.В. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. Современные технологии в медицине. 2015;7(2):25–32.

9. Базарный В.В., Вольхина С.А., Михайлова Е.Ю. Нейротрофические факторы в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015;4(55):54–55.

10. Соколова М.Г. Определение нейротрофинов в сыворотке крови у детей больных детским церебральным параличом. *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. 2014;9(10). Доступно по: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1587>. Ссылка активна на 28.01.2017.

11. Zhao M., Zhu P., Fujino M., Zhuang J., Guo H., Sheikh I., Zhao L., Li X.K. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12):pii:E2078. doi: 10.3390/ijms17122078.

12. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Никишина О.А., Ульянова Н.В. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014;6(3):75–81.

#### REFERENCES

1. Sokal A.V., Roudenok V.V. Dynamic expression of vasoactive intestinal polypeptide in the thymus of human fetuses and newborns. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2012;3:81–86. (In Russ).

2. Gomazkov O.A. Neurotrophins: The therapeutic potential and concept of minipeptides. *Nejrohimiya*. 2012;29(3):189–199. (In Russ).

3. Novikova D.A., Arsenieva E.N. Effect of combined therapy for the maintenance of neurotrophic factors in newborn infants with cerebral ischemia. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal*. 2012;5:9–13. (In Russ).

4. Ovcharenko L.S., Shamray I.V., Vertegel A.A. Neuroimmune mechanisms genesis of recurrent bronchitis in children. *Perinatologija i pediatrija*. 2013;3(55):118. (In Russ).

5. Krivonosova G.M., Legonkova T.I., Kosenkova T.V. Neuropeptide status in children with bronchial asthma and consequences of perinatal lesions of the central nervous system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015;4:291. (In Russ).

6. Morozova A.Yu., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V., Evsyukova I.I. The contents of neurospecific enolase and neurotrophic growth factor in the cord blood of healthy full-term newborns elective planned caesarean section surgery and spontaneous delivery. *Zhurnal akusherstva i ženskih boleznej*. 2015;64(6):38–42. (In Russ).

7. Sokolova M.G. Neurotrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015;7(1):93–96. (In Russ).

8. Vedunova M.V., Terentyeva K.A., Shelchkova N.A., Kosareva M.A., Mischenko T.A., Khaletskaya O.V., Mukhina I.V. Diagnostic value of determining the concentration of neurotrophic factors and neuron-specific enolase in the blood of newborns with CNS disorders. *Modern technologies in medicine*. 2015;7(2):25–32. (In Russ).

9. Bazarnyi V.V., Volkhina S.A., Mikhaylova E.Yu. The serum biomarkers in diagnostics of hypoxic-ischemic lesion of central nervous system at children. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2015;4(55):54–55. (In Russ).

10. Sokolova M.G. Opredelenie nejrotrofinov v syvorotke krovi u detej bol'nyh detskim cerebral'nyim paralichom. *Universum: Medicina i farmakologija: jelektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2014;9(10). Dostupno po: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1587>. Ssylka aktivna na 28.01.2017. (In Russ).

11. Zhao M., Zhu P., Fujino M., Zhuang J., Guo H., Sheikh I., Zhao L., Li X.K. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12):pii:E2078. doi: 10.3390/ijms17122078.

12. Sokolova M.G., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Nikishina O.A., Ulyanova N.V. Prospects of application of neurotrophic factors in clinical neurology. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(3):75–81. (In Russ).

УДК: 535.739:612.11:616-053.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ЛИЗАТА КЛЕТОК СОСУДОВ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Ситникова О. Г., Попова И. Г., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Клычева М. М.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия

**Для корреспонденции:** Ситникова Ольга Григорьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: og\_sitnikova@mail.ru

**For correspondence:** Olga G. Sitnikova, PhD, senior researcher of the laboratory of clinical biochemistry and genetics, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: og\_sitnikova@mail.ru

### Information about authors:

Sitnikova O. G., <http://orcid.org/0000-0003-2604-0724>Popova I. G., <http://orcid.org/0000-0003-1836-3523>Nazarov S. B., <http://orcid.org/0000-0003-1545-7655>Kuzmenko G. N., <http://orcid.org/0000-0001-5772-9271>Klycheva M. M., <http://orcid.org/0000-0002-1725-8505>

### РЕЗЮМЕ

Проведено исследование общей антиоксидантной активности пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины у 14 доношенных и 26 недоношенных новорожденных методом хемилюминесценции с использованием модельной системы фосфат-цитрат-люминол. Выявлено повышение общей антиоксидантной активности пуповинной крови у доношенных детей.

**Ключевые слова:** антиоксидантная активность, хемилюминесценция, новорожденные, пуповинная кровь, лизат клеток сосудов пуповины.

## THE STUDY OF TOTAL ANTIOXIDANT ACTIVITY OF UMBILICAL CORD BLOOD AND LYSATE OF THE CELLS OF THE BLOOD VESSELS OF THE UMBILICAL CORD OF A NEWBORN BY THE CHEMILUMINESCENCE METHOD

Sitnikova O. G., Popova I. G., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M.

Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia

### SUMMARY

A study of the total antioxidant activity of umbilical cord blood and lysate of the cells of the blood vessels of the umbilical cord of 14 full-term and 26 preterm infants by the chemiluminescence method using a model system phosphate-citrate-luminol. Showed increased total antioxidant activity of the umbilical cord in full-term infants.

**Key words:** antioxidant activity, chemiluminescence, newborns, umbilical cord blood, cell lysate of the umbilical cord vessels.

Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов является необходимым метаболическим процессом, обеспечивающим гомеостаз для целостного организма, который зависит от состояния антиоксидантной системы. Многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) представлена ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), природными антиоксидантами ( $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, флавоноиды), церулоплазмином и тиоловыми соединениями, утилизирующими продукты СРО липидов – активные формы кислорода, свободные радикалы, гидроперекиси на различных стадиях. В норме состояние СРО – АОС находится в динамическом равновесии, при ослаблении действия

антиоксидантов накапливаются токсичные продукты СРО, приводящие к развитию окислительного стресса [1, 2]. Ранее у доношенных и недоношенных новорожденных установлено нарушение гемостатических свойств эндотелия [3–5], которое может иметь место в условиях развития окислительного стресса, сопровождающегося нарушением активности антиоксидантной системы. В связи с этим исследование интегрального показателя общей антиоксидантной активности является актуальным. Целью работы является исследование общей антиоксидантной активности (АОА) пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины новорожденных методом хемилюминесценции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование свободнорадикальных реакций проводили методом регистрации хемилюминесценции (ХЛ). Метод основан на детекции сверхслабого свечения, возникающего при генерации свободных радикалов, активных форм кислорода в модельной системе фосфат-цитрат-люминол при добавлении инициатора – сульфата железа II. Готовили модельную систему, состоящую из фосфатного буфера (20 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) с добавлением цитрата натрия (50 мМ) и люминола ( $10^{-5}$  М) с величиной рН 7,5. Данная модельная система состоит из стабильных компонентов, поэтому нет необходимости готовить ее перед каждым анализом, что существенно сокращает время исследования и повышает его достоверность [6]. Подавление ХЛ модельной системы в присутствии сыворотки пуповинной крови или лизата клеток сосудов пуповины, выраженное в процентах от контроля (свечение модели), характеризует АОО. Метод выполнялся на биохемилюминиметре «БХЛ 07» (Россия) следующим образом: в кювету прибора «БХЛ 07» помещали 1 мл модельной системы с 0,05 мл физиологического раствора (контроль) или сыворотку крови, или аликвотный объем лизата клеток вены пуповины, содержащий 500 клеток. Далее в систему вводили активатор окисления – 0,2 мл 10 мМ раствора сульфата железа II. Весь процесс измерения и обработка результатов проводилась автоматически прибором. В дальнейшем учитывали величину быстрой вспышки, то есть максимум

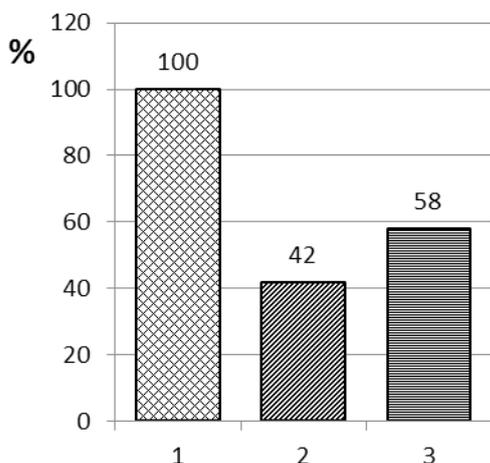


Рис. 1. Показатели величины быстрой вспышки ХЛ (в % от контроля) модельной системы в присутствии пуповинной сыворотки крови (1 – контроль, 2 – доношенные дети, 3 – недоношенные дети).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное повышение показателя  $I_{\max}$  ( $p=0,0189$ ) у недоношенных новорожденных свидетельствует о недостаточности антиоксидантной системы по сравнению доношенными детьми.

свечения ( $I_{\max}$ ) за 30 секунд, как информативный показатель, позволяющий оценить способность организма к свободнорадикальному окислению. Полученные цифровые значения показателей  $I_{\max}$  выражали в процентах от контроля ( $I_{\max}$  опыт /  $I_{\max}$  контроль), что характеризовало АОО сыворотки крови или лизата клеток. Обследовано 14 доношенных и 26 недоношенных новорожденных. Материалом для исследования служила пуповинная кровь и лизат клеток сосудов пуповины. Выделение эндотелиальных клеток из вены пуповины проводили методом Gerlach J. C. et al. (2001) [7]. К осадку клеток добавляли 1 мл физиологического раствора, подсчет клеток проводили с использованием камеры Горяева [8]. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 (Stat soft) for Windows с использованием непараметрического критерия Mann–Whitney [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Хемилюминограмма модельной системы пуповинной крови доношенных и недоношенных новорожденных представлена на рис. 1. Как видно из рисунка 1, отмечается повышение показателя  $I_{\max}$  ( $p=0,0189$ ) у недоношенных новорожденных.

Сравнение этого показателя в лизате клеток сосудов пуповины (рис. 2) показало отсутствие достоверных различий ( $p=0,2901$ ).

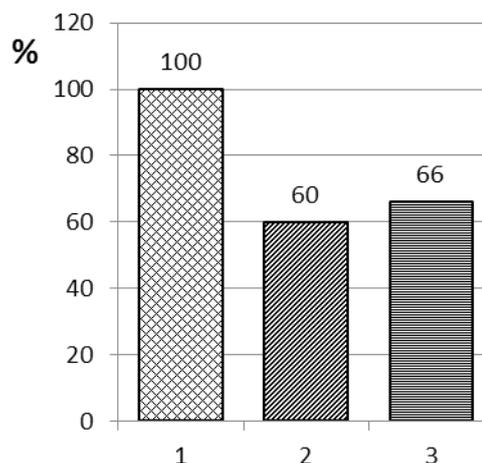


Рис. 2. Показатели величины быстрой вспышки ХЛ (в % от контроля) модельной системы в присутствии лизата клеток сосудов пуповины (1 – контроль, 2 – доношенные дети, 3 – недоношенные дети).

Отсутствие достоверных различий ( $p=0,2901$ ) показателя в лизате клеток сосудов пуповины, по-нашему мнению, можно объяснить сбалансированностью системы ПОЛ – АОО сосудах пуповины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование общей антиокислительной активности пуповинной крови показало ее более высокую активность у доношенных детей. Данное предположение согласуется с работами авторов, исследовавших маркеры окислительного стресса и их связь с общей антиокислительной активностью [10].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;32(1):58–66.
2. Poston L., Igosheva N., Mistry H.D., Seed P.T., Shennan A.H., Rana S., Karumanchi S.A., Chappell L.C. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6Suppl):1980S–1985S. doi: 10.3945/ajcn.110.001156.
3. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. *Педиатрия (г. Ташкент)*. 2008;1:22–27.
4. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. Особенности эндотелиальной функции в период ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с гестозом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014;2:82–86.
5. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Филькина Е.В., Назаров С.Б. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;6:12–14.
6. Семеско С.Г., Фархутдинов Р.Р. Суммарная антиокислительная активность слезной жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002;5:24–34.
7. Gerlach J.C., Zeilinger K., Spatkowski G., Hentschel F., Schnoy N., Kolbeck S., Schindler R.K., Neuhaus P. Large-Scale isolation endothelial cells from pig and human liver. *J. Surg. Res.* 2001;100(1):39–45. doi: 10.1006/jsre.2001.6224.
8. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В., Зуева Е.Е., Мозговая Е.В. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001;1:50–52.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002.

10. Гармаза Ю.М., Козлова Н.М., Артюшевская М.В., Петрович В.А., Сапотницкий А.В., Шишко Г.А., Слобожанина Е.И. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных. *Медицинский Академический журнал*. 2013;13(4):71–76.

## REFERENCES

1. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Daren-skaya M.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as non-specific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *Bulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012;32(1):58–66. (In Russ).
2. Poston L., Igosheva N., Mistry H.D., Seed P.T., Shennan A.H., Rana S., Karumanchi S.A., Chappell L.C. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6Suppl):1980S–1985S. doi: 10.3945/ajcn.110.001156.
3. Kuz'menko G.N., Chemodanov V.V., Nazarov S.B. The clinical significance of disorders of regulation of endothelial function in the development of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatrics (g. Tashkent)*. 2008;1:22–27. (In Russ).
4. Popova I.G., Nazarov S.B., Filkina E.V., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G. Features endothelial function in early postnatal adaptation newborns from mothers with preeclampsia. *Mat' i ditja v Kuzbasse*. 2014;2:82–86. (In Russ).
5. Popova I.G., Chasha T.V., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G., Filkina Ye.V., Nazarov S.B. Laboratory elevation of endothelial function in preterm neonatal infants born to mothers with gestosis. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2009;6:12–14. (In Russ).
6. Semesko S.G., Farhutdinov R.R. The total antioxidant activity of the lacrimal fluid. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2002;5:24–34. (In Russ).
7. Gerlach J.C., Zeilinger K., Spatkowski G., Hentschel F., Schnoy N., Kolbeck S., Schindler R.K., Neuhaus P. Large-Scale isolation endothelial cells from pig and human liver. *J. Surg. Res.* 2001;100(1):39–45. doi: 10.1006/jsre.2001.6224.
8. Petrishhev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D., Volkova E.V., Zueva E.E., Mozgovaya E.V. Diagnostical value to determine if desquamated endothelial cells in blood. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2001;1:50–52. (In Russ).
9. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. (In Russ).
10. Harmaza Y.M., Kozlova N.M., Artsiusheuskaya M.V., Petrovich V.A., Sapotnitski A.V., Shyshko G.A., Slobozhanina E.I. Oxidative stress markers in the cord blood plasma of the preterm infants. *Medicinskij Akademicheskij zhurnal*. 2013;13(4):71–76. (In Russ).

УДК: 618.3:575.1(571.61/.62)

## РОЛЬ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН

Супрун С. В.<sup>1</sup>, Кудряшова О. С.<sup>2</sup>, Наговицына Е. Б.<sup>1</sup>, Власова М. А.<sup>1</sup>, Морозова О. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия

<sup>2</sup>КГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85, Россия

**Для корреспонденции:** Супрун Стефания Викторовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИОМД, E-mail: evg-suprun@yandex.ru

**For correspondence:** Stefania V. Suprun, MD, chief researcher of the laboratory of complex methods of studies of bronchopulmonary and perinatal pathology, Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, E-mail: evg-suprun@yandex.ru

### Information about authors:

Suprun S. V., <http://orcid.org/0000-0001-6724-3654>

Kudryashova O. S., <http://orcid.org/0000-0002-6366-861X>

Nagovitsina E. B., <http://orcid.org/0000-0002-0255-3202>

Vlasova M. A., <http://orcid.org/0000-0003-1435-5163>

Morozova O. N., <http://orcid.org/0000-0003-0355-6963>

### РЕЗЮМЕ

В представленной работе уделено внимание исследованию полиморфных аллелей генов предрасположенности, в группу которых относят гены системы биотрансформации ксенобиотиков. Данный полиморфизм ассоциируется с формированием осложнений гестационного процесса и имеет выраженную этническую и популяционную специфику. С целью выявления влияния генов системы глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1) на осложненное течение беременности у женщин с учетом этнической принадлежности и экологической составляющей комплексно обследовано 255 беременных женщин пришлое и коренного населения, проживающих в городской местности (г. Хабаровск) и сельских районах (Нанайский район) Приамурья. Наблюдаемые женщины условно были разделены на 3 клинические группы в зависимости от этнической принадлежности и места проживания: 1 – городские пришлые – представительницы славянской расы, проживающие в городе (128 женщин); 2 – сельские пришлые – представительницы славянской расы, проживающие в сельской местности (67 женщин); 3 – сельские коренные жители (60 женщин). В ходе исследования методом полимеразной цепной реакции достоверно выявлена национальная особенность в генетической системе детоксикации у женщин коренного населения Приамурья (нанаек), которая заключается в высокой частоте встречаемости сочетанного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 (генотип delGSTT1/delGSTM1). Установлены этнические и экологические особенности влияния генов системы детоксикации на формирование и выраженность осложнений гестационного процесса у беременных женщин: у городского пришлое и коренного сельского населения наибольший процент гестационных осложнений встречается при мутантных (функционально измененных) вариантах гена GSTT1, в то время как в группе сельских пришлых женщин максимальное количество осложнений встречается при сочетании делеций в генах трансфераз GSTT1 и GSTM1.

Проведение генотипирования по GST на прегравидарном этапе и ранних сроках беременности позволяет персонализированно подойти к прогнозу гестационных осложнений с последующим проведением соответствующих лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, гестационные осложнения, гены детоксикации, коренное и пришлое население.

## ROLE OF DETOXIFICATION GENES IN THE FORMATION OF COMPLICATIONS OF GESTATIONAL WOMAN'S PROCESS

Suprun S. V.<sup>1</sup>, Kudryashova O. S.<sup>2</sup>, Nagovitsina E. B.<sup>1</sup>, Vlasova M. A.<sup>1</sup>, Morozova O. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Russia

<sup>2</sup>Perinatal Center, Ministry of Health of Khabarovsk Kray, Russia

### SUMMARY

This work is devoted to the study of polymorphic alleles of the susceptibility genes. Genes of biotransformation system of xenobiotics belong to this group. This polymorphism is associated with the formation of the complications of gestational process and has a strong ethnic and population specific. It was examined 255

pregnant women (newcomers and indigenous living in the urban areas and rural areas of the Amur region) in order to identify and influence of GSTT1, GSTM1 on the complicated course of pregnancy according to women' ethnicity and environmental component. The surveyed women was divided into 3 clinical groups based on ethnicity and place of residence: 1 – urban newcomers, representative of the Slavic race (128 women); 2 – rural newcomers – representative of the Slavic race, (67 women); 3 – rural indigenous people (60 women). National peculiarity in the genetic system of indigenous (Nanay) women detoxification, which is a high frequency of occurrence of concomitant polymorphism of genes GSTT1 and GSTM1 (genotype delGSTT1/delGSTM1) has been identified in the study by PCR. Established ethnic and ecological peculiarities of the influence of genes of detoxification system on the formation and severity of complications of pregnant women gestational process. Urban newcomers and the rural indigenous population have the highest percentage of gestational complications found in mutant (functionally altered) versions of the gene GSTT1.

While in the group of rural new comers the maximum number of complications is found in the combined polymorphism. The definition of GST genes on pregravid stage and early pregnancy enable personalized approach to the forecast of gestational complications, followed by appropriate therapeutic and preventive measures.

**Key words: pregnancy, gestational complications, genes of detoxification, the indigenous and newcomer population.**

Проводимые генетические исследования системы детоксикации свидетельствуют о значительных межпопуляционных и межэтнических различиях их аллельного полиморфизма, что отражает своеобразие условий проживания, питания и образа жизни населения в различных регионах мира. Биогеохимические особенности районов проживания проявляются в первую очередь на клеточно-молекулярном уровне [1]. Гены, имеющие функционально измененные аллели, рассматриваются как «гены предрасположенности» к тем или иным заболеваниям, в этиологии которых важную роль играют неблагоприятные экзо- и эндогенные факторы. Не вызывает сомнений, что большинство осложнений беременности имеет в своей основе генетическую предрасположенность. Наибольший интерес для акушерства представляют полиморфизмы генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков – глутатион-S-трансферазы (GST). Глутатион-S-трансферазы участвуют в защите клеток от цитотоксического эффекта активных форм кислорода, в том числе и в фетоплацентарной системе. Полиморфизм GST определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию внешних факторов и нарушенных внутренних изменений гомеостаза. Доказано, что репродуктивная система женщины является наиболее чувствительной к техногенному загрязнению окружающей среды. Изучение молекулярно-генетических механизмов нарушения репродуктивных функций у беременных выявляет предрасположенность к различным патологическим процессам и их реализацию под влиянием экологических и других нагрузок. На сегодняшний день установлено, что полиморфизм генов имеет выраженную этническую и популяционную специфику [2–10]. Научно-практический интерес определил и цель нашей работы: выявить некоторые особенности течения беременности у женщин Приамурья с учетом этнической при-

надлежности и экологической составляющей с учетом генов системы глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1) для обоснования прогностических и профилактических мероприятий.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 255 беременных женщин пришлое и коренного населения, проживающих в городской местности (г. Хабаровск) и сельских районах (Нанайский район) Приамурья. Для выявления генетических полиморфизмов в системе генов детоксикации (GSTT1, GSTM1) применяли наборы SNP-экспресс, изготовленные Обществом с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма ЛИТЕХ» (г. Москва), с детекцией результатов полимеразной цепной реакции методом электрофореза. Обследованные нами беременные были условно разделены на 3 группы в зависимости от этнической принадлежности и места проживания: 1 – городские пришлое – представительницы славянской расы, проживающие в городе (128 женщин); 2 – сельские пришлое – представительницы славянской расы, проживающие в сельской местности (67 женщин); 3 – сельские коренные – представительницы монголоидной расы, проживающие в сельской местности Приамурья (коренной малочисленный народ Дальнего Востока – нанайки) (60 человек). Для оценки экологического подхода к особенностям течения беременности сравнивали между собой данные 1-й и 2-й клинических групп (городских пришлое и сельских пришлое). Характеристика 2-й и 3-й групп (сельские пришлое и коренные пришлое) позволили получить информацию с этнических позиций.

При первичном обращении женщин в консультацию проводилось заполнение карты-паспорта будущих родителей и комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее

определение генетических полиморфизмов системы детоксикации (GSTT1, GSTM1). Контроль течения беременности оценивался 3–4-хкратно (при поступлении в ранние сроки, в 16–24 недели, 28–32 недели и перед родами в 34–36 недель). У всех женщин клиническое наблюдение за течением беременности осуществлялось по следующим показателям: частота и степень угрозы прерывания беременности, анемических и йоддефицитных состояний, обострений экстрагенитальной патологии, активации вирусно-бактериальных инфекций, в том числе и венерических, формирования плацентарной недостаточности и задержки развития плода (ЗРП). Доказательным методом оценки состояния будущего ребенка и фетоплацентарного комплекса в целом стали ультразвуковые исследования в декретированные сроки (11–14 недель), 18–21 недели и 30–34 недели с доплерометрией, кардиотокографией плода после 33 недель беременности. Изучались следующие полиморфные варианты генов GSTT1 и GSTM1: нормальный генотип (GSTT1, GSTM1),

2 варианта низкофункционального генотипа (delGSTT1/GSTM1, delGSTM1/GSTT1) и сочетанный делеционный полиморфизм (генотип delGSTT1/delGSTM1).

Обследование беременных женщин проводилось в соответствии с действующими медико-экономическими стандартами, наличием информированного согласия и одобрено этическим комитетом. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Statsoft Statistica», версия 6.1, 10.01.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы по уточнению и дополнению патогенетических механизмов развития осложненного течения беременности проведен молекулярно-генетический анализ показателей беременных женщин пришлого и коренного населения Приамурья, и дана сравнительная характеристика частоты встречаемости полиморфизмов в генах второй фазы системы детоксикации – глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов системы детоксикации у беременных женщин Приамурья (%)

	Городские пришлые	Сельские пришлые	Сельские коренные
Нормальный генотип	41,4	31,3	20,0
delGSTM1	42,2	38,8	28,3
delGSTT1	11,7	20,9	16,7
delGSTT1/delGSTM1	4,7	9,0	35,0°

**Примечание:** статистически значимые различия между показателями в группах обследованных женщин пришлого и коренного населения сельской местности – ° –  $p < 0,001$ .

При оценке течения беременности и наличия осложнений с учетом полиморфизмов генов GST, этнических и экологических позиций были получены

следующие данные у женщин в группах городского пришлого населения (табл. 2), сельского пришлого (табл. 3) и сельского коренного – нанаяк (табл. 4).

Таблица 2

Частота осложнений беременности с учетом генотипов системы детоксикации у городского пришлого населения Приамурья (%)

	Норма n=53	delGSTT1 n=15	delGSTM1 n=54	delGSTT1/ delGSTM1 n=6
Угроза прерывания беременности	51,9	57,1	52,8	50,0
Анемические состояния	84,6	78,6	74,1	66,7
Синдром плацентарной трансфузии	63,5	64,3	45,3	–
Задержка развития плода	7,7	21,4*	3,8*	–
Инфекции половых путей	48,1	66,7	66,7	50,0
Венерические заболевания	3,9	–	–	–

**Примечание:** статистически значимые различия между показателями в сравниваемых группах – \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Частота осложнений беременности с учетом генотипов системы детоксикации у сельского пришлого населения Приамурья (%)

	Норма n=21	delGSTT1 n=14	delGSTM1 n=26	delGSTT1/ delGSTM1 n=6
Угроза прерывания беременности	66,7	50,0	32,0	16,7*
Анемические состояния	71,4	42,9	53,9	83,3
Синдром плацентарной трансфузии	33,3	44,4	52,9	75,0*
Задержка развития плода	8,3	–	5,9	–
Инфекции половых путей	95,2	100,0	96,2	83,3
Венерические заболевания	19,1	28,6	15,4	33,3*

**Примечание:** статистически значимые различия между показателями в сравниваемых группах – \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 4

Частота осложнений беременности с учетом генотипов системы детоксикации у сельского коренного населения Приамурья (%)

	Норма n=12	delGSTT1 n=11	delGSTM1 n=17	delGSTT1/ delGSTM1 n=21
Угроза прерывания беременности	20,0	50,0*	8,3*	26,3
Анемические состояния	66,7	72,7	100,0*	85,7
Синдром плацентарной трансфузии	60,0	66,7	75,0	25,0
Задержка развития плода	20,0	–	–	–
Инфекции половых путей	100,0	100,0	100,0	95,2
Венерические заболевания	16,7	18,2	–	4,8

**Примечание:** статистически значимые различия между показателями в сравниваемых группах – \* –  $p < 0,05$ .

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что делеционный полиморфизм по GSTM1 зарегистрирован практически с одинаковой частотой у пришлых женщин города и села. При этом у коренных сельских беременных женщин генотип delGSTM1 встречается в 1,5 раза реже. Достоверно точно выявлена национальная особенность в генетической системе детоксикации у женщин коренного населения Приамурья, которая заключалась в высокой частоте встречаемости сочетанного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 (генотип delGSTT1/delGSTM1). Если у женщин пришлого населения, проживающих в городских условиях, такие генотипы встречались у 4,7%, у пришлых сельской местности процент увеличился в 1,9 раза (до 9,0%), то у представи-

тельниц коренного населения показатель частоты встречаемости генотипа delGSTT1/delGSTM1 превышал в 7,4 раза и составил 35,0%.

Важность генотипирования состояла не только в определении частоты встречаемости генов системы детоксикации, но и в выявлении их влияния на течение беременности, наличие осложнений в сравниваемых группах. У беременных женщин городского пришлого населения (табл. 2) достоверно чаще (в 2,8–5,6 раза) диагностирована задержка развития плода при делеции GSTT1, чем при ее отсутствии или delGSTM1. Отмечена тенденция к повышению процента женщин с перинатально значимыми инфекциями половых путей при функционально измененных генотипах delGSTT1 и delGSTM1. Частота угрозы прерывания беременности, анемических состояний,

синдрома плацентарной трансфузии не зависела от полиморфизмов генов детоксикации.

У женщин сельского пришлового населения (табл. 3) группу высокого риска осложненного течения беременности составили носители сочетанного полиморфизма (генотип delGSTT1/delGSTM1) с частотой встречаемости синдрома плацентарной трансфузии до 75,0%, в то время как при отсутствии делеций в генах «предрасположенности» системы детоксикации число таких осложнений в 2,3 раза меньше. Подобная тенденция сохранялась у пациенток с диагностированными венерическими заболеваниями во время беременности и анемическими состояниями.

Для представительниц коренного сельского населения Приамурья (нанаек) (табл. 4) наличие мутантных полиморфизмов генов детоксикации сопровождалось гестационными осложнениями в виде угрозы прерывания беременности у 50,0% женщин с delGSTT1, что в 6 раз выше, чем при delGSTM1, и в 1,9–2,5 раза, чем при норме и даже сочетании delGSTT1/delGSTM1. При этом анемические состояния были выявлены у всех обследованных нами беременных нанаек с delGSTM1 и в 75,0% случаев женщины проходили лечение по поводу синдрома плацентарной трансфузии.

Активизация инфекций половых путей определялась значительно чаще (83,3–100%) у беременных, проживающих в сельской, чем в городской (48,1–66,7%) местности независимо от полиморфизмов генов GST.

По данным ряда исследований установлена взаимосвязь функционально ослабленных аллелей гена GSTM1 с развитием плацентарной недостаточности [11]. В полученных нами данных аналогичная ассоциация выявлена в группе коренных беременных женщин, что в 3 раза превышает таковой показатель в сравнении с сочетанным полиморфизмом.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных комплексных исследований выявлены этнические и экологические особенности некоторых осложнений гестационного процесса у беременных женщин Приамурья с учетом генных полиморфизмов системы детоксикации. Определение генов GST на прегравидарном этапе с учетом этнической принадлежности и места проживания женщин позволят разработать персонализированные прогностические критерии осложненного течения беременности с последующим проведением лечебно-профилактических мероприятий, что позволит улучшить исходы беременности, состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010;30(3):24–32.
2. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушкова О.А., Шаталина И.В., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гареева Ю.В., Симонова Т.А., Сутулина И.М., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Полиморфизм генов II стадии детоксикации ксенобиотиков у матери и формирование врожденных пороков развития у ребенка. Медицинская генетика. 2012;11(11)(125):43–48.
3. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Лаптева Н.В. Полиморфизм генов системы детоксикации у пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза. Академический журнал Западной Сибири. 2013;9(3)(46):7–8.
4. Загородняя А.С., Леуш С.С., Ткалич В.А., Страшко И.В. Полиморфизм генов второй фазы детоксикации в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек. Здоровье женщины. 2015;5(101):99–101.
5. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2016;2:8–13.
6. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2013;2(44):106–109.
7. Макаров О.В., Лунина С.Н., Сальникова Л.Е., Гончарова В.С. Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при лекарственной терапии угрожающего выкидыша. Врач. 2016;5:60–61.
8. Сараев К.Н., Машкина Е.В., Шкурят Т.П. Полиморфные варианты генов системы детоксикации ксенобиотиков при патологии беременности. Валеология. 2012;2:52–57.
9. Ступко Е.Е., Цыренов Т.Б., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Частотные характеристики генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у здоровых женщин русской и бурятской этнических групп. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;3–1(85):79–82.
10. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(4):50–58.
11. Полтанова А.А., Агаркова Л.А., Бухарина И.Ю. Функциональные различия генетически

детерминированных вариантов системы детоксикации ксенобиотиков в формировании осложненного гестационного процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;6:671.

## REFERENCES

1. Manchuk V.T., Nadtochiy L.A. The state and tendencies in the formation of the health in native people of the North and Siberia. *Bulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2010;30(3):24–32. (In Russ).

2. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Glushkova O.A., Shatalina I.V., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Ju.V., Simonova T.A., Sutulina I.M., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Gene polymorphism of stage II of xenobiotics detoxification in the mother and the formation of congenital malformations in children. *Medicinskaja genetika*. 2012;11(11)(125):43–48. (In Russ).

3. Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Lapteva N.V. Polymorphism of the genes of the detoxification system in patients with infertility and peritoneal form of endometriosis. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2013;9(3)(46):7–8. (In Russ).

4. Zagorodnya O., Leush S., Tkalych V., Strashko I. Second detoxification phase genes polymorphism in preterm amniotic membranes rupture genesis. *Zdorov'e zhenshhiny*. 2015;5(101):99–101. (In Russ).

5. Kan N.E., Bednyagin L.A., Tyutyunnik V.L., Khovkhaeva P.A., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Significance of detoxification system gene polymor-

phisms in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;2:8–13. (In Russ).

6. Kudryavtseva E.V. The role of detoxication genes in the formation of the pathology or reproductive system. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2013;2(44):106–109. (In Russ).

7. Makarov O., Lunina S., Salnikova L., Goncharova V. Role of xenobiotic detoxification gene polymorphism during therapy of threatened abortion. *Vrach*. 2016;5:60–61. (In Russ).

8. Saraev K.N., Mashkina E.V., Shkurat T.P. Polymorphic variants of the genes of the xenobiotics detoxification system in the pathology of pregnancy. *Valeologija*. 2012;2:52–57. (In Russ).

9. Stupko E.E., Tsyrenov T.B., Labygina A.V., Suturina L.V., Kolesnikova L.I. Frequency characteristics of the genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in women of russian and buryat ethnic groups. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012;3–1(85):79–82. (In Russ).

10. Fetisova I.N., Mezhinsky S.S., Chasha T.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(4):50–58. (In Russ).

11. Poltanova A.A., Agarkova L.A., Bukharina I.Yu. The functional differences of the genetically genetically determined variants of the xenobiotic detoxication system in formation of pregnancy complications. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;6:671. (In Russ).

УДК: 618.3-06-07:575

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Фетисова И. Н., Панова И. А., Малышкина А. И., Фетисов Н. С., Ратникова С. Ю., Рокотянская Е. А.**

*ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, Россия*

**Для корреспонденции:** Фетисова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, E-mail: ivgenlab@gmail.com

**For correspondence:** Irina N. Fetisova, MD, leading researcher of the laboratory of clinical biochemistry and genetics, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, E-mail: ivgenlab@gmail.com

### Information about authors:

Fetisova I. N., <http://orcid.org/0000-0002-5769-1645>

Panova I. A., <http://orcid.org/0000-0002-0828-6547>

Malyshkina A. I., <http://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Fetisov N. S., <http://orcid.org/0000-0002-6455-477X>

Ratnicova S. Y., <http://orcid.org/0000-0002-2398-7835>

Rokotynskaya E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4660-7249>

### РЕЗЮМЕ

Проблема артериальной гипертензии у беременных остается актуальной в связи с высокой частотой встречаемости и негативными последствиями для матери и ребенка. В развитии артериальной гипертензии существенную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой находятся под генным контролем. Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гипертензивных осложнениях беременности. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проведено исследование полиморфизма генов AGT T704C (rs699), AGT C521T(rs4762), AGTR1 A1166C (rs5186), AGTR2 G1675A (rs1403543), CYP11B2 C(-344)T (rs1799998) у 242 беременных женщин в сроке от 20 до 36 недель гестации. Основную группу составили 178 пациенток, из которых у 95 наблюдалась преэклампсия, у 49 – хроническая артериальная гипертензия, у 43 – хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия. Контрольную группу составили 55 женщин с неосложненным течением беременности и отсутствием артериальной гипертензии. Установлено достоверное увеличение частоты встречаемости у пациенток с хронической артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой генотипа AGTR2 1675G/A, а также достоверное увеличение частоты встречаемости одновременного присутствия в генотипе у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией вариантов AGT 704C, AGT 521T, AGTR1 1166A, AGTR2 1675A, CYPB2-344T. Выявленные особенности генотипа могут использоваться в качестве генетических маркеров повышенного риска развития гипертензивных осложнений беременности.

**Ключевые слова:** хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

## POLYMORPHISM OF GENES OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY

**Fetisova I. N., Panova I. A., Malyshkina A. I., Fetisov N. S., Ratnicova S. Y., Rokotynskaya E. A.**

*Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia*

### SUMMARY

The problem of arterial hypertension in pregnant women remains actual due to its high frequency of occurrence and negative consequences for the mother and child related to it hypertension. An important component in the development of hypertension is renin-angiotensin-aldosterone system, the subcomponents of which are under gene control. The purpose of these studies was an evaluation of polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes in hypertensive complications of pregnancy. Using polymerase chain reaction in real time, a study of gene polymorphism of genes AGT T704C (rs699), AGT C521T (rs4762), AGTR1 A1166C (rs5186), AGTR2 G1675A (rs1403543), CYP11B2 C(-344)T (rs1799998) was made in 242 pregnant women at a gestation period of 20 to 36 weeks. The main group was 178 patients: 95 patients with preeclampsia, 49 patients with chronic arterial hypertension, 43 patients – with chronic arterial hypertension plus preeclampsia. The control group consisted of 55 women with uncomplicated pregnancy and no arterial hypertension. A significant increase in the frequency of genotype AGTR2 1675 G/A was found in patients with chronic arterial hypertension in comparison with the control group. Also it was found that there is a significant increase in the

incidence of simultaneous presence of variants AGT 704C, AGT 521T, AGTR1 1166A, AGTR2 1675A, CYPB2 -344T in the genotype in women with chronic arterial hypertension plus preeclampsia. Found genotype features can be used as genetic markers of higher risk of hypertensive complications of pregnancy.

**Key words:** chronic arterial hypertension, preeclampsia, polymorphism of genes, rennin-angiotensin-aldosterone system.

Проблема артериальной гипертензии у беременных в настоящее время не теряет актуальности в связи с высокой частотой встречаемости и негативными последствиями как для матери, так и для ребенка. Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), активация которой приводит к повышению артериального давления за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов [1]. В функционировании РААС важнейшая роль принадлежит ангиотензину II, образуемому из ангиотензиногена под действием ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II взаимодействует с рецепторами 1-ого и 2-ого типов, оказывая противоположные эффекты. Путем воздействия на рецепторы 1-ого типа реализуется сосудосуживающее действие ангиотензина II, экспрессия факторов роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [2, 3]. Основными эффектами взаимодействия ангиотензина с рецепторами 2-ого типа являются вазодилатация, повышение натрийуреза и сдерживание пролиферативного процесса [4]. Ангиотензин II участвует в контроле синтеза альдостерона – минералокортикоида, который усиливает реабсорбцию ионов Na<sup>+</sup> в почечных канальцах и способствует повышению артериального давления. Фермент альдостерон-синтаза катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона [5].

Синтез компонентов РААС находится под генным контролем. Полиморфные варианты генов определяют различную функциональную активность белковых субстратов, что определенным образом отражается на работе РААС и может иметь неблагоприятный фенотипический эффект. Есть сведения о причастности аллельного полиморфизма генов РААС (гены AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2) к развитию артериальной гипертензии, гестоза и преэклампсии у женщин во время беременности [6–11].

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях акушерской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации были об-

следованы 242 беременные женщины в сроке от 20 до 36 недель гестации. Основную группу составили 187 пациенток; из них у 95 наблюдалась преэклампсия (ПЭ), у 49 имела место хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), у 43 женщин – ХАГ и присоединившаяся преэклампсия. Контрольную группу составили 55 женщин без артериальной гипертензии и с неосложненным течением беременности. Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по национальной принадлежности. Выделение тотальной геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Определение полиморфизмов AGT T704C (rs699), AGT C521T (rs4762), AGTR1 A1166C (rs5186), AGTR2 G1675A (rs1403543), CYP11B2 C(-344)T (rs1799998) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия). Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0. Для сравнения показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Рассчитывали показатель отношения шансов (OR), приводя 95% доверительный интервал (95% CI). Под значимой принимали достоверность  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Генные и генотипические частоты по изученным локусам у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности и женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области представлены в таблице. Согласно результатам настоящего исследования, статистически значимые отличия показаны в частоте встречаемости гетерозиготного носительства аллеля 1675A в гене AGTR2: у пациенток с хронической артериальной гипертензией присутствие неблагоприятного аллеля в генотипе отмечалось достоверно чаще, чем в контрольной группе (табл.). Анализ суммарного накопления негативных аллелей в генотипе по изученным локусам показал, что у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией сочетанное присутствие вариантов AGT 704C, AGT 521T, AGTR1 1166A, AGTR2 1675A, CYPB2-344T наблюдается достоверно чаще, чем в контрольной группе (37,5 и 3,3% соответственно,  $p=0,005$ ,  $OR=12,515$  (2,131–73,489)).

Таблица  
Генные и генотипические частоты по генам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности и женщин без артериальной гипертензии и с неосложненным течением беременности

Аллель Генотип n	ПЭ						ХАГ						ХАГ + ПЭ						Контроль	
	N	%	p <sup>1</sup>	OR	n	(CI)	N	%	p <sup>2</sup>	OR	n	(CI)	N	%	p <sup>3</sup>	OR	n	(CI)	N	%
AGT T704C	T	93	190	48,9	1	0,995 (0,613-1,614)	56	98	57,1	0,266	1,379 (0,801-2,375)	34	86	39,5	0,194	0,682 (0,387-1,2)	53	108	49,1	
	C	97	190	51,1	1	1,005 (0,62-1,63)	42	98	42,9	0,266	0,725 (0,421-1,249)	52	86	60,5	0,194	1,467 (0,833-2,583)	55	108	50,9	
	T/T	21	95	22,1	0,785	0,887 (0,378-2,081)	15	49	30,6	0,46	1,381 (0,591-3,23)	6	43	14,0	0,211	0,533 (0,198-1,433)	13	54	24,1	
	T/C	51	95	53,7	0,661	1,157 (0,597-2,243)	26	49	53,1	0,76	1,128 (0,528-2,408)	22	43	51,2	0,911	1,047 (0,478-2,29)	27	54	50,0	
AGT C521T	C/C	23	95	24,2	0,812	0,905 (0,392-2,09)	8	49	16,3	0,234	0,572 (0,228-1,438)	15	43	34,9	0,34	1,519 (0,645-3,575)	14	54	25,9	
	C	169	190	88,9	0,71	1,185 (0,553-2,54)	88	98	89,8	0,666	1,266 (0,561-2,859)	74	86	86,0	0,834	0,896 (0,379-2,118)	96	110	87,3	
	T	21	190	11,1	0,71	0,844 (0,394-1,81)	10	98	10,2	0,666	0,79 (0,35-1,783)	12	86	14,0	0,834	1,117 (0,472-2,641)	14	110	127	
	C/C	75	95	78,9	0,914	1,058 (0,387-2,898)	39	49	79,6	0,854	1,081 (0,453-2,577)	31	43	72,1	0,488	0,724 (0,292-1,798)	43	55	78,2	
AGTR1 A1166C	C/T	19	95	20,0	0,788	1,105 (0,539-2,263)	10	49	20,4	0,777	1,152 (0,439-3,02)	12	43	27,9	0,25	1,72 (0,68-4,349)	10	55	18,2	
	T/T	1	95	1,1	0,274	0,340 (0,049-2,371)	0	49	0,0	0,178	0,216 (0,023-2,005)	0	43	0,0	0,206	0,246 (0,028-2,167)	2	55	3,6	
	A	46	58	79,3	0,836	1,138 (0,532-2,434)	28	34	82,4	0,621	1,341 (0,549-3,273)	17	20	85,0	0,551	1,529 (0,53-4,411)	60	78	76,9	
	C	12	58	20,7	0,836	0,879 (0,411-1,881)	6	34	17,6	0,621	0,746 (0,306-1,821)	3	20	15,0	0,551	0,654 (0,227-1,887)	18	78	23,1	
AGTR1 A1166C	A/A	17	29	58,6	0,849	1,089 (0,436-2,721)	11	17	64,7	0,555	1,376 (0,468-4,046)	7	10	70,0	0,44	1,667 (0,462-6,016)	22	39	56,4	
	A/C	12	29	41,4	0,977	1,017 (0,323-3,207)	6	17	35,3	0,684	0,805 (0,281-2,307)	3	10	30,0	0,52	0,665 (0,19-2,33)	16	39	41,0	
	C/C	0	29	0,0	0,389	0,435 (0,067-2,845)	0	17	0,0	0,505	0,733 (0,294-1,826)	0	10	0,0	0,6	1,222 (0,567-2,636)	1	39	2,6	

Продолжение таблицы

Аллель Генотип n	ПЭ				ХАГ				ХАГ + ПЭ				Контроль					
	N	%	P <sup>1</sup>	OR	n	%	P <sup>2</sup>	OR	n	%	P <sup>3</sup>	OR	n	N	%			
G	27	50	54,0	1	1.052 (0.524-2.109)	20	32	62,5	0,399	1.474 (0.652-3.332)	18	26	69,2	0,171	1.956 (0.797-4.802)	39	74	52,7
A	23	50	46,0	1	0.951 (0.474-1.907)	12	32	37,5	0,399	0.678 (0.3-1.534)	8	26	30,8	0,171	0.511 (0.208-1.255)	35	74	47,3
G/G	9	25	36,0	0,561	0.750 (0.279-2.014)	6	16	37,5	0,696	0.807 (0.274-2.378)	7	13	53,8	0,508	1.503 (0.448-5.049)	16	37	43,2
G/A	9	25	36,0	0,132	2.341 (0.775-7.076)	8	16	50,0	0,021	4.067 (1.234-13.399)	4	13	30,8	0,378	1.926 (0.453-8.198)	7	37	18,9
A/A	7	25	28,0	0,427	0.657 (0.236-1.832)	2	16	12,5	0,065	0.279 (0.072-1.083)	2	13	15,4	0,136	0.352 (0.09-1.386)	14	37	37,8
C	84	188	44,7	0,525	0.844 (0.513-1.388)	55	96	57,3	0,306	1.396 (0.791-2.465)	32	84	38,1	0,172	0.646 (0.357-1.168)	45	92	48,9
T	104	188	55,3	0,525	1.185 (0.72-1.948)	41	96	42,7	0,306	0.716 (0.406-1.264)	52	84	61,9	0,172	1.547 (0.856-2.797)	47	92	51,1
C/C	19	94	20,2	0,828	0.898 (0.327-2.463)	16	48	33,3	0,208	1.765 (0.727-4.282)	5	42	11,9	0,219	0.51 (0.174-1.498)	10	46	21,7
C/T	46	94	48,9	0,542	0.808 (0.404-1.617)	23	48	47,9	0,529	0.777 (0.352-1.717)	22	42	52,4	0,847	0.925 (0.407-2.107)	25	46	54,3
T/T	29	94	30,9	0,398	1.390 (0.652-2.963)	9	48	18,8	0,536	0.742 (0.286-1.929)	15	42	35,7	0,224	1.74 (0.71-4.261)	11	46	23,9

**Примечание:** p<sup>1</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ПЭ и контроля; p<sup>2</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ХАГ и контроля; p<sup>3</sup> – коэффициент достоверности при сравнении группы с ХАГ с присоединившейся ПЭ и контроля.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют в пользу аддитивной модели наследственной составляющей в развитии мультифакториальной патологии, которой является артериальная гипертензия. Аллели 704С и 521Т определяют повышенную экспрессию гена ангиотензиногена и, соответственно, увеличение содержания белка в крови, что в свою очередь способствует увеличению продукции ангиотензина II, конечным результатом действия которого является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. Наряду с этим в генотипе женщин с ХАГ и ПЭ достоверно чаще присутствует низкофункциональный полиморфизм AGTR2 1675A, который определяет снижение количества рецепторов 2-ого типа к ангиотензину II и частичную потерю ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), а также аллель СYP11B2-344Т, определяющий усиление продукции альдостерона.

Генная сеть предрасположенности к развитию артериальной гипертензии и гипертензивных осложнений беременности сложна и включает негативные аллели многих систем. Примечательно, что анализ частот встречаемости полиморфизмов, проведенный по отдельным локусам, может не демонстрировать статистически значимых отличий между пациентками с осложненным и неосложненным течением беременности. Однако оценка накопления в генотипе женщины неблагоприятных полиморфных вариантов разных локусов подтверждает возможность суммирования неблагоприятных эффектов каждого полиморфизма, что и определяет наследственный фон, способствующий развитию мультифакториальной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Присутствие в генотипе аллеля 1675A в гене рецептора 2-ого типа для ангиотензина II является фактором риска развития хронической артериальной гипертензии.

2. Одновременное присутствие в генотипе женщины негативных аллелей в генах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена, рецептора 2-ого типа к ангиотензину II и альдостерон-синтазы) можно считать генетическим маркером развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Готов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И., Наседкина Т.В., Баранов В.С. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем.

Молекулярная биология. 2007;41(1):18–25.

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. Баранова В. С. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.

3. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлущая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;22(11);179–184.

4. Faria-Costa G., Leite-Moreira A., Henriques-Coelho T. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(7–8):439–449. doi: 10.1016/j.repc.2014.02.011.

5. Casiglia E., Tikhonoff V., Mazza A., Rynkiewicz A., Limon J., Caffi S., Guglielmi F., Martini B., Basso G., Winnicki M., Pessina A.C., Somers V.K. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *J. Hypertens.* 2005;23(11):1991–1996.

6. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицин С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2013;10:33–39.

7. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Щварц Ю.Г., Елькина А.Ю. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;4:15–15. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24878>. Ссылка активна на 24.02.2017.

8. Радьков О.В., Заварин В.В. Полиморфные маркеры генов AGTR1 и ADRB1 в оценке риска возникновения гестоза. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2010;2:191.

9. Фетисова И.Н., Панова И.А., Мальшчина А.И., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Назарова А.О. Генетические аспекты преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;6:1040. Доступно по: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_22878302\\_19728066.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_22878302_19728066.pdf) Ссылка активна на 22.02.2017.

10. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011;25(4):405–417. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007.

11. Zhang L., Yang H., Qin H., Zhang K. Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism increases the risk of pregnancy hypertensive disorders: Evidence from a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(2):131–138. doi: 10.1177/1470320312467556.

## REFERENCES

1. Glotov A.S., Ivaschenko T.E., Obratsova G.I., Nasedkina T.V., Baranov V.S. Renin-Angiotensin and Kinin-Bradykinin genes polymorphism effects on permanent arterial hypertension in children. *Molekuljarnaja biologija*. 2007;41(1):18–25. (In Russ).
2. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny. Pod red. Baranova V. S. SPb.: Izd-vo N-L; 2009. (In Russ).
3. Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Batluckaya I.V. Molecular-genetic mechanisms of the functioning of the cardiovascular system and role of the renin-angiotensin system in providing cardiovascular reactions in the body. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2013;22(11):179–184. (In Russ).
4. Faria-Costa G., Leite-Moreira A., Henriques-Coelho T. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7–8):439–449. doi: 10.1016/j.repc.2014.02.011.
5. Casiglia E., Tikhonoff V., Mazza A., Rynkiewicz A., Limon J., Caffi S., Guglielmi F., Martini B., Basso G., Winnicki M., Pessina A.C., Somers V.K. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *J. Hypertens*. 2005;23(11):1991–1996.
6. Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. Obstetrical complications in different forms of hypertension in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;10:33–39. (In Russ).
7. Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P., Schwartz Yu.G., Yelkina A.Yu. Polymorphism of AGT, AGTR1 and severity of cardiovascular risk factors at a young age with masked and stable forms of arterial hypertension. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;4;15–15. Dostupno po: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24878>. Ssylka aktivna na 24.02.2017. (In Russ).
8. Rad'kov O.V., Zavarin V.V. Polymorphic markers of the AGTR1 and ADRB1 genes in the risk assessment of gestosis. *Bjulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova*. 2010;2:191. (In Russ).
9. Fetisova I.N., Panova I.A., Malyshkina A.I., Rokotyanskaya E.A., Ratnikova S.Y., Smirnova E.V., Fetisov N.S., Nazarova A.O. Genetic aspects of preeclampsia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6:1040. Dostupno po: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_22878302\\_19728066.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_22878302_19728066.pdf) Ssylka aktivna na 22.02.2017. (In Russ).
10. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2011;25(4):405–417. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007.
11. Zhang L., Yang H., Qin H., Zhang K. Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism increases the risk of pregnancy hypertensive disorders: Evidence from a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(2):131–138. doi: 10.1177/1470320312467556.

УДК: 618.15-007.44

## КОРРЕКЦИЯ ВЫПАДЕНИЯ КУПОЛА ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ

**Памфамиров Ю. К., Хмара П. Г., Самойленко А. В.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Хмара Полина Геннадьевна, студентка, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: polina20may@ya.ru

**For correspondence:** Polina G. Khmara, student, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: polina20may@ya.ru

### Information about authors:

Pamfamirov Ju. K., <http://orcid.org/0000-0002-5917-2363>

Khmara P. G., <http://orcid.org/0000-0001-6771-7581>

Samoylenko A. V., <http://orcid.org/0000-0002-2914-2155>

### РЕЗЮМЕ

Пролапс гениталий – это заболевание, редко представляющее угрозу для жизни, однако существенно снижающее ее качество. Приведен обзор современных научных взглядов на этиологию, а также на ведущие патогенетические механизмы возникновения пролапса гениталий – наследственные и приобретенные. Отмечена роль современной классификации данной патологии. Рассмотрены основные виды оперативных вмешательств по поводу генитального пролапса, отмечены их основные достоинства и недостатки. Освещена проблема рецидивирования генитального пролапса после оперативных вмешательств в связи со значительной частотой такого осложнения при любой из существующих сегодня методик. Отмечена роль применения сочетанных и комбинированных способов для предотвращения возобновления опущения и выпадения органов малого таза. Представлено клиническое наблюдение рецидива генитального пролапса после ранее проведенного радикального оперативного вмешательства. Описано наблюдение 2 пациенток с диагностированным выпадением купола влагалища после экстирпации матки по поводу генитального пролапса на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 2». Представлены данные о методе, который был выбран предпочтительным для коррекции подобных состояний. Рассмотрена методика частичной облитерации влагалища с высокой леваторопластикой, дано обоснование выбору такой тактики. На основании благоприятного исхода осуществленной коррекции сделан вывод о том, что данная методика позволяет улучшить качество жизни пациенток с рецидивом генитального пролапса после экстирпации матки. Подчеркнута роль дифференцированного подхода к выбору способа вмешательства при рассматриваемой патологии у каждой отдельной пациентки в зависимости от ее возраста, наличия экстрагенитальной патологии и других факторов.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, методы хирургической коррекции.

## CORRECTION OF PRECIPITATION OF THE VAGINAL DOME AFTER VAGINAL EXTIRPATION OF THE UTERUS

**Pamfamirov Yu. K., Khmara P. G., Samoylenko A. V.**

### SUMMARY

Genital prolapse is a disorder that rarely becomes life-threatening, but significantly reduces the quality of life. An overview of current scientific views on etiology and primary pathogenetic mechanisms (inherited and acquired) of genital prolapse is provided. The role of the modern classification of this disease is mentioned. The main types of surgical interventions for genital prolapse are overviewed, their main advantages and disadvantages are highlighted. The problem of recurrence of genital prolapse after surgery is described due to the significant frequency of such complications within application of any of the methods existing today. The role of use of combined ways to prevent recurrence of pelvic organs prolapse is mentioned. Clinical observation of recurrence of genital prolapse after previously performed radical surgery is presented. Two female patients diagnosed with prolapse of the vaginal vault after hysterectomy for genital prolapse were examined on the basis of Simferopol Clinical Maternity Hospital № 2. The method that was preferred for the correction of such condition was highlighted. The method of partial obliteration of vagina with high levatoroplasty was described, as well as reasoning of choice of such tactics. According to positive outcomes of surgical intervention it was concluded that this technique allows to improve the quality of life of patients with relapse of genital prolapse after hysterectomy. The role of differentiated approach to the choice of method of intervention for genital prolapse in every particular patient depending on age, presence of extragenital pathology and other factors is emphasized.

**Key words:** pelvic organs prolapse, methods of surgical correction.

Проблема лечения больных с пролапсом гениталий (ПГ) по-прежнему остается актуальной [1, 2]. Данная патология встречается относительно часто и составляет около 32% в структуре гинекологических заболеваний [3]. Согласно существующим представлениям, в основе возникновения генитального пролапса лежит хроническое повышение внутрибрюшного давления, обусловленное тяжелым физическим трудом, хроническими заболеваниями легких, запорами, а также дистрофические изменения в соединительнотканых образованиях [4]. Основной причиной возникновения пролапса гениталий является повреждение опорных структур малого таза в процессе родов [5, 6]. Среди причин ПГ большое значение придается наследственно-обусловленной дисплазии соединительной ткани. Существует несколько классификаций смещения влагалища и матки книзу. Среди них наиболее актуальной признана стандартизированная классификация POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Для лечения ПГ применяются как консервативные, так и оперативные методики. Первые используются у больных с высоким риском развития осложнений после хирургических вмешательств. Оперативные вмешательства по поводу данного заболевания направлены: на укорочение и укрепление подвешивающего аппарата матки (круглых связок); на укрепление фиксирующего аппарата матки (кардинальных, крестцово-маточных связок) путем их сшивания между собой, транспозиции; на использование аллопластических материалов для укрепления связочного аппарата и фиксации матки; на частичную облитерацию влагалища, влагалищно-промежностный клейзис; радикальные способы хирургического лечения (влагалищная экстирпация матки) [7–10].

Помимо способов хирургической коррекции генитального пролапса, существуют методики с применением синтетических имплантов. Существует обширный клинический материал, демонстрирующий возможные осложнения такой методики: постоперационное возникновение стойкого болевого синдрома, синехии влагалища, синдром гиперактивного мочевого пузыря, нарушение моторно-эвакуаторной функции прямой кишки, инфицирование, сморщивание протеза и другие.

Частота рецидива пролапса, в том числе выпадения купола влагалища, после оперативных вмешательств высока, составляет до 43% и обусловлена в большей мере дисфункцией соединительной ткани. Рецидивы, как правило, возникают в течение первых 3 лет после вмешательства. Особенности и недостатки различных хирургических методов лечения ПГ заставляют чаще искать сочетанные и комбинированные способы с ваги-

нальным, абдоминальным или лапароскопическим доступом с целью укрепления тазового дна и фиксации купола влагалища.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 2 женщины возрастом 65 и 70 лет с рецидивом пролапса внутренних половых органов. Наблюдение было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 2». Ранее им была произведена экстирпация матки через влагалище по поводу выпадения матки. Через 1,5 года после произведенного оперативного вмешательства появилась клиника пролапса в виде грыжевого выпячивания из половой щели. Основные жалобы – ощущение инородного тела во влагалище, неудобство при ходьбе, тянущие боли в нижних отделах живота, недержание мочи. При влагалищном исследовании у обеих пациенток отмечалось выраженное опущение стенок влагалища, цистоцеле, отмечено образование пролежней и трофических язв. Больным была произведена частичная облитерация влагалища. Техника операции: после введения постоянного мочевого катетера был произведен разрез по передней стенке влагалища, отступя 1 см от уретры, с переходом на заднюю стенку. Выполнена диссекция тканей на всю толщину передней и задней стенок влагалища, произведена частичная диссекция мочевого пузыря в латеральном направлении, мочевого пузыря фиксирован отдельными кетгутowymi швами. Избыточная ткань влагалища удалена в пределах 1,5 см. Края влагалищной раны соединены узловыми швами. Учитывая, что мышцы тазового дна патогенетически всегда вовлекаются в процесс, операция сочеталась с высокой леваторопластикой.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение послеоперационного периода было гладким. Первые дни после вмешательства больные получали обезболивающие и антибактериальные препараты, были предприняты меры профилактики тромбоэмболических осложнений. Обе женщины выписаны в удовлетворительном состоянии. Отдаленные результаты прослежены в сроке около 1 года у каждой из пациенток: рецидива ПГ не наблюдалось.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Использование методики частичной облитерации влагалища с леваторопластикой позволило провести коррекцию выпадения купола влагалища после ранее произведенной экстирпации матки. Данный метод был выбран для коррекции рецидива ПГ у женщин пожилого возраста, не ве-

душих половую жизнь и не имевших противопоказаний к оперативным вмешательствам. Хирургическое лечение рецидивов ПГ патогенетически обосновано склонностью функциональных нарушений при данной патологии к прогрессирующему усугублению, а также малой эффективностью консервативных методов. В данном случае была достигнута главная цель вмешательства – улучшение качества жизни пациенток.

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, использованный метод частичной облитерации влагалища позволяет провести коррекцию выпадения купола влагалища после ранее произведенной экстирпации матки.

2. Возраст женщины, наличие экстрагенитальной патологии, рецидива ПГ обуславливает необходимость выбора консервативного или оперативного метода лечения у каждой конкретной пациентки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Камоева С.В., Хаджиева М.Б., Иванова А.В., Чумаченко А.Г., Абилев С.К., Сальникова Л.Е. Связь полиморфизма гена FBLN5 с риском развития пролапса тазовых органов у женщин с травмами мягких родовых путей. *Акушерство и гинекология*. 2015;1:42–50.

2. Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей. *Акушерство и гинекология*. 2014;10:104–110.

3. Гаспаров А.С., Бабишева И.А., Дубинская Е.Д., Лаптева Н.В., Дорфман М.Ф. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов. *Казанский медицинский журнал*. 2014;3(95):341–347.

4. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Джобавва Э.М., Доброхотова Ю.Э. Особенности экстрагенитального статуса у женщин с пролапсом гениталий в сочетании с дисплазией соединительной ткани. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2012;3:25–28.

5. Крот И.Ф., Захаренкова Т.Н. Этиопатогенетические аспекты пролапса тазовых органов. Оптимизация хирургического лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;1(35):16–22.

6. Чечнева М.А., Барто Р.А., Бudyкина Т.С., Краснопольская И.В., Абрамян К.Н. Современные представления о патогенезе, диагностике и способах коррекции пролапса гениталий и его осложнений (обзор литературы). *Патогенез*. 2014;12:4:4–9.

7. Abbasy S., Kenton K. Obliterative procedures for pelvic organ prolapse. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(1):86–98. doi: 10.1097/GRE.0b013e3181cd4252.

8. Ng S.C., Chen G.D. Obliterative LeFort colpocleisis for pelvic organ prolapse in elderly women aged 70 years and over. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016;55(1):68–71. doi: 10.1016/j.tjog.2015.07.002.

9. Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;11:CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub6.

10. Donon L., Warembourg S., Lapray J.F., Cortesse A., Hermieu J.F., Fotton B., Cayrac M., Deffieux X., Geraud M., Le Normand L. [Assessment before surgical treatment for pelvic organ prolapse: Clinical practice guidelines]. *Prog. Urol.* 2016;26 Suppl 1:S8–S26. doi: 10.1016/S1166-7087(16)30425-0. (In French).

#### REFERENCES

1. Makarov O.V., Kamoeva S.V., Khadzhieva M.B., Ivanova A.V., Chumachenko A.G., Abilev S.K., Salnikova L.E. Association of FBLN5 gene polymorphism with a risk for pelvic organ prolapse in women with soft tissue injuries in the generative passage. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015;1:42–50. (In Russ).

2. Apolikhina I.A., Dikke G.B., Kochev D.M. Current therapeutic and prophylactic tactics for women with genital descent and prolapse. Physicians' knowledge and practical skills. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014;10:104–110. (In Russ).

3. Gasparov A.S., Babicheva I.A., Dubinskaya E.D., Lapteva N.V., Dorfman M.F. Surgical treatment for pelvic organs prolapse. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2014;3(95):341–347. (In Russ).

4. Ilyina I.Ju., Malikova V.O., Dzhobava E.M., Dobrokhotova Ju.E. Features of extragenital pathology in women with genital prolapse in conjunction with the connective tissue dysplasia. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2012;3:25–28. (In Russ).

5. Krot I.F., Zakharenkova T.N. Etiopathogenetic aspects of pelvic organs prolapse. Optimization of surgery. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2013;1(35):16–22. (In Russ).

6. Chechneva M.A., Barto R.A., Budykina T.S., Krasnopolskaya I.V., Abramyan K.N. Current view of pathogenesis, diagnosis and management of genital prolapse and its complications: A review of the literature. *Patogenez*. 2014;12:4:4–9. (In Russ).

7. Abbasy S., Kenton K. Obliterative procedures for pelvic organ prolapse. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(1):86–98. doi: 10.1097/GRE.0b013e3181cd4252.

8. Ng S.C., Chen G.D. Obliterative LeFort colpocleisis for pelvic organ prolapse in elderly women aged 70 years and over. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*

---

2016;55(1):68–71. doi: 10.1016/j.tjog.2015.07.002.

9. Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;11:CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub6.

10. Donon L., Warembourg S., Lapray J.F., Cortesse A., Hermieu J.F., Fatton B., Cayrac M., Deffieux X., Geraud M., Le Normand L. [Assessment before surgical treatment for pelvic organ prolapse: Clinical practice guidelines]. *Prog. Urol.* 2016;26 Suppl 1:S8–S26. doi: 10.1016/S1166-7087(16)30425-0. (In French).

УДК: 618.177-089.888.11:616-02:616-07

## АКТУАЛЬНОСТЬ КРИОПРОТОКОЛОВ И ОПТИМИЗАЦИИ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНЫМИ НЕУДАЧНЫМИ ИМПЛАНТАЦИЯМИ

**Вороная В. В.<sup>1</sup>, Рыбалка А. Н.<sup>1</sup>, Сулима А. Н.<sup>1,3</sup>, Литвинов В. В.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия

<sup>2</sup>ООО «ЭКО центр» (клиника «АльтраВита»), 117186, г. Москва, ул. Нагорная, 4А, Россия

<sup>3</sup>ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», г. Симферополь, ул. Зои Жильцовой, 4, Россия

**Для корреспонденции:** Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», E-mail: gsulima@yandex.ua

**For correspondence:** Anna N. Sulima, MD, professor of the department of obstetrics, gynecology and perinatology, Faculty of additional professional education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: gsulima@yandex.ua

### Information about authors:

Voronaya V. V., <http://orcid.org/0000-0003-3972-0681>

Rybalka A. N., <http://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Litvinov V. V., <http://orcid.org/0000-0003-2850-799X>

### РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы отечественных и зарубежных авторов, посвященный вопросам многократных неудач в циклах подготовки эндометрия в криопротоколах вспомогательных репродуктивных технологий. Продемонстрирована ведущая роль эндометрия и периода имплантации в результативности циклов. Рассмотрены базисные механизмы имплантации и проанализированы основные факторы, влияющие на прогноз наступления беременности, а также их диагностическая значимость.

**Ключевые слова:** бесплодие, неудачные попытки вспомогательных репродуктивных технологий, имплантация, рецептивность эндометрия, подготовка эндометрия, хронический эндометрит, криоперенос, криопротокол.

## ACTUALITY OF THE FROZEN EMBRYO TRANSFER AND OPTIMIZATION OF AN ENDOMETRIUM PREPARATION AT PATIENTS WITH MULTIPLE IMPLANTATION FAILURE

**Voronaya V. V., Rybalka A. N., Sulima A. N., Litvinov V. V.**

<sup>1</sup>Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Faculty of additional professional education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>«IVF Center» (clinic «AltraVita»), Moscow, Russia

<sup>3</sup>«Medical clinic «Your Doctor, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article presents a literature review of domestic and foreign authors devoted to the problems of multiple failures in frozen embryo transfer of assisted reproductive technologies. The leading role of the endometrium and implantation period in the effectiveness of cryocycles is demonstrated. The basic mechanisms of implantation are considered and the main factors affecting the prognosis of pregnancy, as well as their diagnostic significance, are analyzed.

**Key words:** infertility, unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies, implantation, endometrial receptivity, endometrial preparation, chronic endometritis, cryotransfer, cryoprotocol.

Первые экспериментальные исследования оплодотворения яйцеклетки вне организма были проведены Rock J. И. и Menkin M. F. (Соединённые Штаты Америки (США), 1944 г.) [1], Shetteles L. (США, 1953–1955 г.) [2], Петров Г. Н. (СССР, Крым, 1955–1959 гг.) [3, 4]. Эпоха вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире началась

25 июля 1978 года, когда британские эмбриолог Edwards R. и гинеколог Steptoe P., после нескольких лет неудачных попыток оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки, получили беременность, которая завершилась родами. В то время наступление беременности после ВРТ исчислялось единичными положительными результатами.

Увеличение результативности циклов ВРТ началось в 80-е и 90-е годы, ознаменовавшиеся совершенствованием протоколов и технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что привело к увеличению процента наступления беременностей до 26–30% уже к концу 90-х годов [5].

Исследования в области криоконсервации эмбрионов развивались не так быстро – первый ребенок после переноса размороженных эмбрионов (РЭ) родился в 1984 году [6]. По данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) в 2000 году перенос РЭ составлял 5,6% всех циклов ВРТ, беременность наступала в 17,9% случаях [7]. По данным Регистра Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 1999 году перенос РЭ составил 12,1%, беременность наступила в 15,7% [5].

Прорыв в области криоконсервации эмбрионов (и ооцитов) начался в 2000 году, когда профессор Kuwayama M. (Япония) усовершенствовал технологию витрификации и создал метод сверхбыстрого замораживания криопротекторного раствора, в котором находятся эмбрионы (и ооциты), при котором не происходит кристаллизации. Выживаемость эмбрионов после применения метода витрификации полученных Kuwayama M. et al. составляла 90%. Благодаря достигнутым успехам, качество замороженных эмбрионов и их потенциал для имплантации аналогичны тем, которые наблюдаются у свежих эмбрионов [8]. По данным Регистра ВРТ (РАРЧ) 2014 года перенос РЭ в программах ЭКО составил 35,4%, а процент наступления беременностей при переносе РЭ – 37,2% [9].

Технология криоконсервации – витрификация, совершила качественный прорыв в результативности программ ВРТ и снизила частоту отмены переноса эмбрионов из-за риска гиперстимуляции яичников (СГЯ), неадекватно подготовленного эндометрия, кровотечения после пункции, повышенного уровня прогестерона в день триггера или любых других незапланированных событий [10].

Высказываются предположения, что акушерские и перинатальные исходы при беременности после ЭКО (свежий перенос) выше, чем после замороженных/размороженных переносов эмбрионов [10]. По данным Liu L. et al., кумулятивный процент наступления беременности в криоциклах выше, чем при переносе свежих эмбрионов (39,7% против 31,1%). Крайне важен и экономический аспект – общая стоимость (в долларах США), связанная с проведением цикла ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) была статистически ниже в группе с криоконсервацией всех эмбрионов ( $1915673 \pm 173299$ ), по сравнению со свежими

циклами ( $2305972 \pm 234702$ ) [11]. Успехи витрификации биологических объектов даже позволили научному сообществу говорить о переводе всех свежих протоколов в крио. Цель этой стратегии заключается в том, чтобы поместить эмбрионы в более выгодную внутриматочную среду (криопротокол), без возможных негативных последствий гормонального фона (в «свежих» протоколах), которые влияют на рецептивность эндометрия [12]. Безопасность процедур ВРТ является еще одним преимуществом в стратегии криоконсервации всех эмбрионов, так как отмечается значительное снижение риска развития СГЯ, а также акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности [13].

Однако, при всех преимуществах криопереноса эмбрионов и достижениях в этой области, около 60% циклов ВРТ на сегодняшний день заканчиваются неудачей [9], и на первый план постепенно выходит проблема многократных повторных неудач имплантации.

По данным авторов, около 70% визуально здоровых эмбрионов после переноса не имплантируются в полость матки. В таком случае, после предимплантационной генетической диагностики и исключения всех явных причин, препятствующих благополучному завершению программы, неудачу ВРТ расценивают как нарушение на этапе имплантации эмбрионов [14].

Идея о решающем значении фазы имплантации в исходе ВРТ не нова. Еще в 2006 году лауреат Нобелевской премии Роберт Эдвардс назвал имплантацию эмбриона «последним барьером ВРТ» [15]. Исходя из этого, можно смело предполагать, что диагностика состояния эндометрия и обнаружение доступных для изучения показателей, прогнозирующих исход имплантации, окажет значительное влияние на методы ведения пациенток с многократными неудачами ВРТ и будет способствовать оптимизации подготовки эндометрия к имплантации эмбриона в период нидации и повышению процента благоприятных исходов ВРТ.

Имплантация эмбриона – это, по сути, диалог двух генетически и иммунологически различных структур, представляющий собой сложный комплекс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых пара- и аутокринными факторами. Имплантация происходит в три этапа: аппозиция, адгезия и инвазия. Каждый из этих этапов имеет свои особенности, и малейший сбой в каскаде проходящих процессов может привести к срыву имплантации.

Фаза аппозиции характеризуется выраженными стромально-эпителиальными перестройками, где решающие роли играют пиноподии и растворимые медиаторы, такие как цитокины, хемокины (IL-8, MCP-1, RANTES и прочие), СОХ

энзимы (СОХ-1 и СОХ-2), регулирующие биосинтез простагландинов, и многие другие.

Адгезия бластоцисты – это цепь сложнейших, многоуровневых биохимических реакций, обеспечивающих прямой контакт плазматической мембраны эпителиальных клеток эндометрия и клеток трофобласта по типу лиганд-рецепторов. Во многом фаза адгезии зависит от активных гликопротеиновых фракций и карбогидратов (в частности, муцин MUC1) в составе эндометрия, L-селектина и его олигосахаридного лиганда, молекул адгезии пиноподий (гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста и тропина) [16].

Инвазия – это самоконтролируемый процесс, позволяющий трофобласту проникнуть в децидуальную материнскую ткань, под воздействием активной секреции протеолитических ферментов (серин-протеаз, катепсинов, коллагеназ, желатиназ, стромелизинов, мембранных металлопротеиназ и других).

Важно отметить, что процесс имплантации ограничен не только морфологическим субстратом, но и временными рамками.

В 1995 году группа ученых под руководством Delage G. в ходе исследований и цикла экспериментов установила, что спонтанная или экспериментальная внематочная беременность может наступить практически в любой ткани человеческого организма и в любое время, а имплантация плодного яйца в эндометрии возможна лишь в определенный промежуток времени, характеризующийся максимальной рецептивностью эндометрия, получивший название «окно имплантации» [17].

Условиями успешной имплантации и наступления беременности являются адекватное развитие эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы овариально-менструального цикла, а также в правильной синхронизации между рецепторами эндометрия, бластоцистой и желтым телом в окно имплантации.

Толщина и морфологическая структура эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и критериями прогноза успешного наступления беременности [18]. Проллиферация эндометрия коррелирует с секрецией эстрогенов яичниками, в частности эстрадиола, а также с его рецептивностью.

Рецептивность эндометрия представляет собой комплекс морфофункциональных характеристик с четкими временными рамками и определяющий его способность к имплантации бластоцисты [19]. На протяжении десятилетий измерение рецептивности эндометрия было основано на морфологических критериях, основным из которых с момента появления сканирующей элек-

тронной микроскопии (СЭМ) было определение пиноподий. Физиологическое значение развития пиноподий до конца не понятно, однако есть ряд доказательств, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии бластоцисты к рецептивному эндометрию. При использовании СЭМ пиноподии определяются в 78% биопсий эндометрия на 6-й постовуляторный день у женщин с регулярным менструальным циклом [20].

Имеются данные, что эндометрий пациенток с неудачными имплантациями в анамнезе характеризуется сниженным числом зрелых пиноподий в клетках покровного эпителия. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов отмечается дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам в 60% случаев. Происходит снижение количества эстрогеновых рецепторов и фактора, ингибирующего лейкемию, в то же время отсутствует усиление экспрессии цитокина от глубокого слоя эндометрия к более поверхностному [21]. Стоит отметить, что попытки внедрить исследование пиноподий в клиническую практику не во всех случаях было удачным, в том числе из-за труднодоступности СЭМ в повседневной практике, и ряд исследователей отмечают, что образование пиноподии не может быть точным маркером окна имплантации [20].

В 2009 году испанские ученые разработали метод анализа восприимчивости эндометрия (Endometrial Receptivity Analysis (ERA) путем исследования генов в предполагаемые дни имплантации, который помогает индивидуально определить благоприятный период для эмбриотрансфера с целью повышения частоты наступления беременности, особенно у пациенток с многократными неудачными имплантациями в анамнезе [22].

Любая органическая патология, инфекционные агенты, дисгормональные состояния, патология системы гемостаза, нарушения экспрессии генов, дефекты в звеньях клеточного и гуморального иммунитета и многое другое может нарушать рецептивность эндометрия и проявляться в срывах имплантации.

Гистероскопия с последующим фракционным выскабливанием эндометрия и/или пайпель-биопсией эндометрия на сегодня являются «золотым стандартом» в диагностике внутриматочной патологии и оценке морфологической структуры эндометрия у пациенток с многократными неудачными попытками ВРТ. К тому же, по данным Natri S. O. и соавторов (2013), частота наступления клинической беременности, после проведенной за 7–14 дней до начала проведения индукции суперовуляции (ИСО) штрих-биопсии увеличилась в 2 раза (49,4% против 29,1%,  $p=0,01$ ), при этом статистически достоверной разницы в тол-

щине и объеме эндометрия по данным трансвагинального ультразвука отмечено не было [23].

По имеющимся данным, у женщин, страдающих бесплодием и принимающих участие в программе ВРТ, внутриматочная патология диагностируется в 51% случаев. На первом месте – хронический эндометрит – 63,9%, далее полип эндометрия – 30,6%, гиперплазия эндометрия – 25,0%, аденомиоз – 22,2%, синехии и субмукозная миома – по 8,3% [24].

Диагностика органической внутриматочной патологии в современных условиях не представляет особых трудностей благодаря доступности предложенных методов – ультразвукового исследования, гистеросальпингографии, гистеросальпингосонографии с использованием цветной доплерографии, гистероскопии, пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием. Использование современных алгоритмов диагностики и лечения внутриматочной патологии в программах ВРТ повышает их результативность. Стоит отметить, что отсутствие органической патологии эндометрия не исключает его функциональную неполноценность [25].

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. Noyes с соавторами при оценке толщины эндометрия в 343 циклах с донорскими яйцеклетками на 12 день стимулированного менструального цикла установили, что толщина эндометрия менее 8 мм ассоциируется с низкой частотой наступления беременностей и родов по сравнению с толщиной эндометрия 9 мм [18]. При этом в работе китайских исследователей при изучении трехслойного паттерна эндометрия одновременно с толщиной эндометрия было показано, что даже в случае толщины эндометрия менее 7 мм при наличии трехслойной структуры частота наступления беременности составляет 24,4%, в то время как в случае отсутствия трехслойности беременность не наступала [26]. Оценка толщины эндометрия более 12 мм неоднозначна, по некоторым данным это ассоциируется с низкой частотой имплантации, хотя есть наблюдения, что толщина эндометрия и в 15 мм не оказывает негативного влияния [18].

В последние годы в ряде научных работ появилось понятие «эндометриопатия», отображающее развившийся в эндометрии синдром регенераторно-пластической недостаточности, итогом которого становится атрофия слизистой оболочки матки и угнетение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной [27]. Современные исследования в этом направлении

можно разделить по биологическим уровням на генетические, протеомные и гистологические.

Вовлеченность генов в циклическую трансформацию эндометрия огромна. Было показано, что период окна имплантации сопровождается усилением экспрессии около 395 генов и одновременным снижением экспрессии около 186 генов, различных протеаз, транспортных белков, кальция и других ионов, молекул клеточной адгезии и внеклеточных матриксных белков [28, 29]. На данный момент внимание многих исследователей сосредоточено на роли семейства генов HOX и генов, участвующих в регуляции временных рамок окна имплантации (ebaf, BK66) [30].

В настоящее время выделяют ряд протеомных маркеров, связанных с рецептивностью эндометрия – это различные молекулы адгезии, факторы роста, цитокины и рецепторы: семейство интерлейкина 1 (IL-1), лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) и его рецептор (LIF-R), интегрин  $\alpha V\beta 3$ , эпидермальный фактор роста (EGF), гепарин связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), L-селектин (CD62L), колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ), интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактор роста фибробластов (FGF) и множество других [31].

Имеются данные, что процесс имплантации затрагивает многие иммунные механизмы [32]. Часть авторов связывают развитие беременности с цитокинами типа Th-2 [33], другие – с Th-1-ассоциированными цитокинами [34], а некоторые отводят ключевую роль маточным натуральным киллерам (NK), которые, согласно ряду исследований, способны регулировать инвазию трофобласта *in vitro* и *in vivo* [35] и являются неотъемлемой составляющей децидуализации эндометрия.

Заслуживает внимание тезис, что ведущей причиной эмбрионических потерь является патология системы гемостаза [36]. Изучен широкий спектр ростовых факторов, способствующих или тормозящих ангиогенез и влияющих на исход имплантации. Особо выделяют роль сосудистого эндотелиального фактора роста, повышение концентрации которого в сыворотке крови было установлено в ряде случаев неудачной имплантации плодного яйца [31].

Одним из основных факторов, определяющих исход имплантации, является гормональный фон пациентки и степень рецептивности эндометрия к стероидным гормонам. Результаты проведенных в этом направлении исследований зачастую противоречивы, однако, без сомнения, свидетельствуют о том, что в период окна имплантации эпителий эндометрия переходит во временное функциональное стероидзависимое

состояние. Комбинированное воздействие эстрадиолов и прогестинов в этот период абсолютно необходимо для пролиферации и децидуализации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона.

Доказано, что эстрогены и прогестины влияют на клетки-мишени эндометрия опосредованно и решающая роль отводится не циркулирующим в периферическом кровотоке гормонам, а их взаимодействию с функционально полноценными рецепторами ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам. Отмечается, что именно генетически детерминированное развитие эстрогеновых рецепторов определяет активность гранулезных клеток и готовность эндометрия к имплантации, что подтверждается различной степенью зрелости эндометрия при одинаковом количестве эстрогенов [37, 38].

Эстрогены оказывают на процесс имплантации перmissive действие, стимулируя развитие секреторного аппарата клетки; регулируя секрецию и активность цитокинов, молекул адгезии и факторов роста; и усиливая синтез собственных рецепторов, а также рецепторов к прогестерону и андрогенам, и тем самым обеспечивая полноценную секреторную трансформацию эндометрия.

Прогестерон во многом обеспечивает подготовку слизистой оболочки матки к имплантации, участвуя в процессах формирования рецептивности эндометрия, регулирования миграции и инвазии трофобласта. Снижение концентрации рецепторов прогестерона в эпителиальных клетках, при сохранении высокой в децидуальных, является ключевым в подготовке эндометрия к имплантации – происходит переход от преобладания активности эпителия к активизации стромальной и децидуальной функций.

На данный момент прямая зависимость между концентрацией эстрадиола, прогестерона, соотношением эстрадиол/прогестерон в сыворотке крови и морфологической структурой эндометрия не обнаружена. Исследования последних лет указывают на то, что это является особенностью рецептивности эндометрия женщин с бесплодием, изменением концентрации циклических нуклеотидов и особенностью клеточного иммунитета эндометрия [39].

Появились сообщения об изучении взаимосвязи секреции макрофагально-гранулоцитарного (GM-CSF) колониестимулирующего фактора в яичниках у больных с сочетанными формами бесплодия и эффективностью цикла ЭКО. Salmassi A. с соавторами показали, что уровень GM-CSF в циркулирующей крови может быть прогностическим фактором для исхода ЭКО [40].

В последние несколько лет большинство из усовершенствований в технологии ЭКО были на-

правлены на улучшение качества эмбрионов, но не были связаны с изучением внутриматочной среды и ее влияния на имплантацию эмбрионов [41]. Большинство из немногочисленных предложенных показателей оптимизации эндометрия в практической медицине труднодоступны для изучения ввиду необходимости дорогостоящей материально-технической базы и узкопрофилированных специалистов.

Более глубокое понимание прикрепления эмбриона и его имплантации может привести к улучшению лечения бесплодия и новых методов контрацепции. Young S. L. (2013) в своей работе показывает, что, несмотря на большое количество гормонов, вырабатываемых яичниками, только два из них, эстроген и прогестерон, являются достаточными для подготовки эндометрия к имплантации в организме человека.

Согласно резолюции Совета Экспертов РАРЧ, которая состоялась в Санкт-Петербурге 23 мая 2015 года, применение эстрогенов занимает отдельное место в протоколах с использованием криоконсервированных эмбрионов. Экспертами отмечена важная роль эстрогенов при проведении предгравидарной подготовки в циклах, предшествующих беременности, для восстановления структуры и рецептивности эндометрия [18].

Технология заморозки/разморозки эмбрионов в современных условиях подняла на более качественный уровень эффективность криопротоколов (Регистр РАРЧ 2014 года – наступление беременности в РЭ – 37,2%). Относительно небольшие затраты на криопрограммы позволяют сокращать количество дополнительных протоколов ЭКО, ИКСИ и повышать кумулятивный эффект программ ЭКО. Исследования в этой области ВРТ важны с медицинской точки зрения: снижение развития осложнений ввиду неизбежного уменьшения количества протоколов ИСО, пункций яичников, развития СГЯ, кровотечений, а также осложнений во время беременности и родов после переноса эмбрионов в свежем цикле. Экономическая составляющая характеризуется снижением затрат пациентов, медицинских центров/стационаров на получение положительного результата в программах ВРТ – беременности (кумулятивный эффект), в дальнейшем ведения/наблюдения и родов здоровым ребёнком («take home baby»). Поэтому на данном этапе крайне перспективными представляются соискания в области поиска достоверных, прогностически значимых и доступных для изучения в повседневной практике показателей состояния эндометрия, позволяющих максимально точно оценить степень его оптимизации к криоциклу и предсказать исход программ ВРТ и, в перспективе, повысить эффективность протоколов заморозки/разморозки.

## ВЫВОДЫ

1. Несмотря на немалое количество отечественных и зарубежных публикаций по проблеме неудач имплантации в криопротоколах ВРТ, литературные данные по выбору оптимальной схемы подготовки эндометрия практически отсутствуют, хотя необходимость в этом на современном этапе не вызывает сомнений.

2. Все выше сказанное, несомненно, указывает на актуальность проблемы повышения эффективности криопротоколов ВРТ, особенно у пациенток с множественными неудачными имплантациями, и перспективность исследований в этом направлении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rock J., Menkin M.F. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science*. 1944;100(2588):105–107. doi: 10.1126/science.100.2588.105.
2. Shettles L.B. A morula stage of human ovum developed in vitro. *Fertil. Steril.* 1955;6(4):287–289.
3. Петров Г.Н. Оплодотворение яйцеклеток у человека вне организма. Труды Крымского медицинского института. 1957;17:25–26.
4. Петров Г.Н. Оплодотворение и первые стадии дробления яйца человека вне организма. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1958;35(1):88–91.
5. Nygren K.G., Andersen A.N. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2002;17(12):3260–3274.
6. Кузьмичев Л.Н., Штыря Ю.А. Экстракорпоральное оплодотворение. Информация к размышлению. М.: Издательство СИМК; 2012.
7. Корсак В.С. Мониторинг ВРТ. Доступно по: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/vrt\\_2000.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/vrt_2000.pdf). Ссылка активна на 09.01.2017.
8. Cobo A., de los Santos M.J., Castello D., Gamiz P., Campos P., Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil. Steril.* 2012;98(5):1138–1146. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1107.
9. Корсак В.С. Мониторинг ВРТ. Регистр ВРТ РАРЧ. Юбилейный 20-й отчет за 2014 год. СПб: ООО «Лакшери Принт»; 2014.
10. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2012;18(5):485–503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
11. Roque M., Valle M., Guimarães F., Sampaio M., Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2015;103(5):1190–1193. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.045.
12. Shapiro B. S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M.A., Hudson C., Thomas S. High ongoing pregnancy rates after deferred transfer through bipronuclear oocyte cryopreservation and post-thaw extended culture. *Fertil. Steril.* 2008;92(5):1594–1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.103.
13. Nastri C.O., Ferriani R.A., Rocha I.A., Martins W.P. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010;27(2–3):121–128. doi: 10.1007/s10815-010-9387-6.
14. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Постолук И.Г. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(2;2):80–82.
15. Боярский Ю.К., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;4:51–60.
16. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin. Reprod. Med.* 2007;25(6):437–444. doi: 10.1055/s-2007-991041.
17. Delage G., Moreau J.F., Taupin J.L., Freitas S., Hambartsoumian E., Olivennes F., Fanchin R., Letur-Könirsch H., Frydman R., Chaouat G. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum. Reprod.* 1995;10(9):2483–2488.
18. Применение эстрогенов в программах ВРТ: научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015. Доступно по: [http://www.rahr.ru/d\\_pech\\_mat\\_metod/estrogen.pdf](http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/estrogen.pdf). Ссылка активна на 11.01.2017.
19. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2012;74(3):15–17.
20. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Парницкая О.И., Головатюк Е.П. Особенности формирования пиноподий в эндометрии в зависимости от наличия в нем хронических воспалительных и гиперпролиферативных процессов у женщин хороших ответчиков с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1158–1159.

21. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г., Файзуллина Н.М., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2012;4(1):65–69.
22. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Díaz-Gimeno P., Gómez E., Fernández-Sánchez M., Carranza F., Carrera J., Vilella F., Pellicer A., Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* 2013;100(3):818–824. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004.
23. Nastri C.O., Ferriani R.A., Raine-Fenning N., Martins W.P. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;42(4):375–382. doi: 10.1002/uog.12539.
24. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач*. 2013;11:10–14.
25. Mariee N., Li T.C., Larid S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum. Reprod.* 2012;27(7):1946–1954. doi: 10.1093/humrep/des134.
26. Chen S.L., Wu F.R., Luo C., Chen X., Shi X.Y., Zheng H.Y., Ni Y.P. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010;8:30. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
27. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Закрытое окно. *Status Praesens*. 2014;6(23;12):74–80.
28. Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal HOX 10 expression by in vitro gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000;7(10):1738–1384. doi: 10.1038/sj.gt.3301245.
29. Zhang S.Y., Lin X.N., Song T., Tong X.M., Shu J., Huang H.F. Gene expression profiles of peri-implantation endometrium in natural and superovulation cycles. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88(33): 2343–2346.
30. Haouzi D., Mahmoud K., Fourar M., Bendhaou K., Dechaud H., De Vos J., Rème T., Dewailly D., Hamamah S. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum. Reprod.* 2009;24(1):198–205. doi: 10.1093/humrep/den360.
31. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:126–129.
32. Kimber S.J., Spanswick C. Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2000; 11(2):77–92. doi: 10.1006/scdb.2000.0154.
33. Chaouat C., Cayol V., Mairovitz V., Dubanchet S. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10, at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogenic pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999; 42(1):1–13.
34. Agrawal R., Loganath A., Roy A.C., Wong Y.C., Ng S.C. Effect of T-helper 1 cytokines on secretion of T-helper 2 cytokines by term trophoblast cells in culture. *Gynecol. Endocrinol.* 2000;14(5):305–310.
35. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum. Reprod. Update*. 2000;6(1):28–36.
36. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. 3-е издание, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
37. Ellmann S., Sticht H., Thiel F., Beckmann M.W., Strick R., Strissel P.L. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66(15): 2405–2426. doi: 10.1007/s00018-009-0017-3.
38. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Models for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol. Reprod.* 2010;82(2):235–245. doi: 10.1095/biolreprod.109.077800.
39. Friedler S., Zimmermen A., Schachter M., Raziel A., Strassburger D., El R.R. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. *Fertil. Steril.* 2005;83(1):54–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.08.017.
40. Salmassi A., Mettler L., Jonat W., Buck S., Koch K., Schmutzler A.G. Circulating level of macrophage colony-stimulating factor can be predictive for human in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2010;93(1):116–123. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.083.
41. Evans J., Hannan N.J., Edgell T.A., Vollenhoven B.J., Lutjen P.J., Osianlis T., Salamonsen L.A., Rombauts L.J. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum. Reprod. Update*. 2014;20(6):808–821. doi: 10.1093/humupd/dmu027.

## REFERENCES

1. Rock J., Menkin M.F. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science*. 1944;100(2588):105–107. doi: 10.1126/science.100.2588.105.

2. Shettles L.B. A morula stage of human ovum developed in vitro. *Fertil. Steril.* 1955;6(4):287–289.
3. Petrov G.N. Oplodotvorenje jajcekletok u cheloveka vne organizma. *Trudy Krymskogo medinstituta.* 1957;17:25–26. (In Russ).
4. Petrov G.N. Fertilization and the first stages of crushing the human egg outside the body. *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii.* 1958;35(1):88–91. (In Russ).
5. Nygren K.G., Andersen A.N. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2002;17(12):3260–3274.
6. Kuz'michev L.N., Shtyrja Ju.A. Jekstrakorporal'noe oplodotvorenje. *Informacija k razmyshleniju.* M.: Izdatel'stvo SIMK; 2012. (In Russ).
7. Korsak V.S. Monitoring VRT. Dostupno po: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/vrt\\_2000.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/vrt_2000.pdf). Ssylka aktivna na 09.01.2017. (In Russ).
8. Cobo A., de los Santos M.J., Castello D., Gamiz P., Campos P., Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil. Steril.* 2012;98(5):1138–1146. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1107.
9. Korsak V.S. Monitoring VRT. Registr VRT RARCh. Jubilejnyj 20-j otchet za 2014 god. SPb: OOO «Laksheri Print»; 2014. (In Russ).
10. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2012;18(5):485–503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
11. Roque M., Valle M., Guimarães F., Sampaio M., Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2015;103(5):1190–1193. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.045.
12. Shapiro B. S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M.A., Hudson C., Thomas S. High ongoing pregnancy rates after deferred transfer through bipronuclear oocyte cryopreservation and post-thaw extended culture. *Fertil. Steril.* 2008;92(5):1594–1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.103.
13. Natri C.O., Ferriani R.A., Rocha I.A., Martins W.P. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010;27(2–3):121–128. doi: 10.1007/s10815-010-9387-6.
14. Nosenko O.M., Sayenko A.I., Postolyuk I.G. The receptor status of endometrium in infertile women with unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies in anamnesis. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2013;16(2;2):80–82. (In Russ).
15. Boiarskii K.Iu., Gaidukov S.N., Pal'chenko N.A. Modern look on endometrial receptivity and thin endometrium in art cycles (a review). *Problemy reprodukcii.* 2013;4:51–60. (In Russ).
16. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin. Reprod. Med.* 2007;25(6):437–444. doi: 10.1055/s-2007-991041.
17. Delage G., Moreau J.F., Taupin J.L., Freitas S., Hambartsoumian E., Olivennes F., Fanchin R., Letur-Könirsch H., Frydman R., Chaouat G. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum. Reprod.* 1995;10(9):2483–2488.
18. Primenenie jestrogenov v programmah VRT: nauchno-prakticheskie rekomendacii. RARCh. 2015. Dostupno po: [http://www.rahr.ru/d\\_pech\\_mat\\_metod/estrogen.pdf](http://www.rahr.ru/d_pech_mat_metod/estrogen.pdf). Ssylka aktivna na 11.01.2017. (In Russ).
19. Kogan E.A., Demura T.A., Vodianoj V.Ia., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis. *Arhiv patologii.* 2012;74(3):15–17. (In Russ).
20. Nosenko E.N., Saenko A.I., Parnitskaya O.I., Golovatyuk E.P. The particularities of pinopodes formation in endometrium depending on availability of chronic inflammatory and hyperproliferative processes in him in women good responders with unsuccessful attempts of assisted reproductive technology (ART) in anamnesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2014;6:1158–1159. (In Russ).
21. Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishiyeva N.G., Faizzullina N.M., Nazarenko T.A., Kogan E.A. Evaluation of endometrial receptivity in patients with a history of failed in vitro fertilization programs. *Akusherstvo i ginekologija.* 2012;4(1):65–69. (In Russ).
22. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Díaz-Gimeno P., Gómez E., Fernández-Sánchez M., Carranza F., Carrera J., Vilella F., Pellicer A., Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* 2013;100(3):818–824. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004.
23. Natri C.O., Ferriani R.A., Raine-Fenning N., Martins W.P. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;42(4):375–382. doi: 10.1002/uog.12539.
24. Rudakova E.B., Davydov P.V., Davydov V.V. New possibilities of diagnostics of intrauterine pathology in programs of assisted reproductive technologies. *Lechashhij vrach.* 2013;11:10–14. (In Russ).
25. Mariee N., Li T.C., Larid S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation

failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum. Reprod.* 2012;27(7):1946–1954. doi: 10.1093/humrep/des134.

26. Chen S.L., Wu F.R., Luo C., Chen X., Shi X.Y., Zheng H.Y., Ni Y.P. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010;8:30. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.

27. Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aidagulova S.V. Closed window. *Status Praesens.* 2014;6(23;12):74–80. (In Russ).

28. Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal HOX 10 expression by in vitro gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000;7(10):1738–1384. doi: 10.1038/sj.gt.3301245.

29. Zhang S.Y., Lin X.N., Song T., Tong X.M., Shu J., Huang H.F. Gene expression profiles of peri-implantation endometrium in natural and superovulation cycles. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;88(33): 2343–2346.

30. Haouzi D., Mahmoud K., Fourar M., Bendhaou K., Dechaud H., De Vos J., Rème T., Dewailly D., Hamamah S. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum. Reprod.* 2009;24(1):198–205. doi: 10.1093/humrep/den360.

31. Volkova L.V., Alyautdina O.S. The clinical and diagnostic value of vascular endothelial growth factor on IVF attempts. *Akusherstvo i ginekologija.* 2011;4:126–129. (In Russ).

32. Kimber S.J., Spanswick C. Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2000; 11(2):77–92. doi: 10.1006/scdb.2000.0154.

33. Chaouat C., Cayol V., Mairovitz V., Dubanchet S. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10, at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogenic pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999; 42(1):1–13.

34. Agrawal R., Loganath A., Roy A.C., Wong Y.C., Ng S.C. Effect of T-helper 1 cytokines on secretion of T-helper 2 cytokines by term trophoblast cells in culture. *Gynecol. Endocrinol.* 2000;14(5):305–310.

35. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum. Reprod. Update.* 2000;6(1):28–36.

36. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Neoperativnaja ginekologija: rukovodstvo dlja vrachej.* 3-e izdanie, pererab. i dop. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2005. (In Russ).

37. Ellmann S., Sticht H., Thiel F., Beckmann M.W., Strick R., Strissel P.L. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66(15): 2405–2426. doi: 10.1007/s00018-009-0017-3.

38. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Models for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol. Reprod.* 2010;82(2):235–245. doi: 10.1095/biolreprod.109.077800.

39. Friedler S., Zimmermen A., Schachter M., Raziel A., Strassburger D., El R.R. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. *Fertil. Steril.* 2005;83(1):54–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.08.017.

40. Salmassi A., Mettler L., Jonat W., Buck S., Koch K., Schmutzler A.G. Circulating level of macrophage colony-stimulating factor can be predictive for human in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2010;93(1):116–123. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.083.

41. Evans J., Hannan N.J., Edgell T.A., Vollenhoven B.J., Lutjen P.J., Osianlis T., Salamonsen L.A., Rombauts L.J. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(6):808–821. doi: 10.1093/humupd/dmu027.

УДК: 618.1+612.63.04+618.1-089.87/618.177-089.888.11

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА У ПАЦИЕНТОК, ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

**Иванов И. И., Прочан Е. Н., Тарасова Е. С., Косолапова Н. В., Черипко М. В.**

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Россия*

**Для корреспонденции:** Прочан Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,  
E-mail: prochan@mail.ru

**For correspondence:** Elena N. Prochan, PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: prochan@mail.ru

### Information about authors:

Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Prochan E. N., <http://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

Tarasova E. S., <http://orcid.org/0000-0002-0639-1175>

Kosolapova N. V., <http://orcid.org/0000-0001-7140-8271>

Cheripko M. V., <http://orcid.org/0000-0003-4601-0194>

### РЕЗЮМЕ

В данной статье приведен обзор литературы по теме современных подходов к лечению эндометриоза у женщин, планирующих беременность.

Лечение эндометриоза является актуальной задачей акушерства и гинекологии. Однако наибольшее значение эта проблема принимает у женщин, активно планирующих беременность, так как часто после проведенного хирургического или гормонального лечения шансы возникновения долгожданной беременности остаются все еще низкими.

Целью данной статьи является ознакомление с различными методами терапии, которые смогут повысить шансы наступления беременности в послеоперационном периоде.

Несмотря на все попытки создания единого алгоритма в лечении эндометриоза, данная проблема все еще является нерешенной. Но большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальным является комбинированный подход к лечению эндометриозной болезни, профилактике ее рецидивирования, сохранению и восстановлению репродуктивной функции пациенток. Использование вспомогательных репродуктивных технологий повышает шансы на наступление беременности и рождение здоровых детей («take home baby») у женщин с эндометриозной болезнью.

**Ключевые слова:** эндометриоз, беременность, лечение эндометриоза, репродуктивные планы, вспомогательные репродуктивные технологии.

## MODERN APPROACH TO TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN PATIENTS WITH PLANNING PREGNANCY

**Ivanov I. I., Prochan E. N., Tarasova E. S., Kosolapova N. V., Cheripko M. V.**

*Department of obstetrics and gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

This article provides a review of the literature on the topic of modern approaches to the treatment of endometriosis in women planning pregnancy.

Treatment of endometriosis is an urgent task of obstetrics and gynecology. However, this problem is most important for women who are actively planning pregnancy. Often after a surgical or hormonal treatment; the chances of a long-awaited pregnancy remain still low.

The purpose of this article is to introduce various therapies that will increase the chances of pregnancy in the postoperative period.

Despite all attempts to create a single algorithm in the treatment of endometriosis, this problem is still unresolved. But most authors agree that the optimal approach is the combined approach to the treatment of endometriosis, prevention of its recurrence, preservation and restoration of the reproductive function of patients. The use of assisted reproductive technologies increases the chances of pregnancy and the birth of healthy children («take home baby») in women with endometriosis.

**Key words:** endometriosis, pregnancy, treatment for endometriosis, reproductive plans, assisted reproductive technologies.

Согласно наиболее используемому определению, эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, структурально и функционально подобной эндометрию, за пределами нормальных границ слизистой оболочки тела матки [1, 2]. Термин «эндометриоз» впервые был предложен в 1892 году Blair Bell. Koninckx Ph. в 1994 году предложил называть термином «эндометриоз» только анатомический субстрат, а заболевание, связанное с этим субстратом – «эндометриозной болезнью» [3].

Особый интерес к проблеме привлекает и то, что, по данным мировой статистики, с данным заболеванием сталкивается каждая 10 женщина репродуктивного возраста, эндометриоз в 35–50% случаев является причиной женского бесплодия и хронической тазовой боли [3].

В настоящее время рассматривается ряд теорий возникновения эндометриоза: имплантационная [4], иммунная, гормональная, генетическая, метапластическая, неопластическая, дизонтогенетическая и другие [5], но ни одна из них не объясняет полностью причины и механизмы развития эндометриозной болезни и не признана доминирующей. Этот факт указывает на мультиэтиологичность данного заболевания, и, в свою очередь, усложняет методы его профилактики и лечения.

Достижение беременности у пациенток с различными морфологическими формами эндометриоза является трудной и актуальной проблемой. Согласно современным рекомендациям, алгоритм лечения включает лапароскопию, ожидание беременности в течение 6–12 месяцев (у пациенток старше 35 лет – 4–6 месяцев). При отсутствии наступления беременности женщине необходимо предлагать использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3].

По данным исследования профессора Краснопольской К. В., при наружном генитальном эндометриозе I–II степени распространения частота наступления беременности составила 36,8%, в то время как при III–IV степени распространенности процесса – 12,2%. При применении контролируемой индукции овуляции в сочетании с искусственной инсеминацией спермой мужа частота наступления беременности при наружном генитальном эндометриозе I–II степени составила 44%, при тяжелом генитальном эндометриозе – 14,6%. Это же исследование показало, что в случае рецидива эндометриозной кисты диаметром более 4 см рекомендуется оперативное лечение с последующей оценкой овариального резерва. Если овариальный резерв сохранен, допустимо ожидание наступления спонтанной беременности, при его снижении показано экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). При размерах эндометриозной кисты менее 4 см возможно рекомендовать проведение ЭКО без предварительного хирургического

вмешательства, что направлено на сохранение овариального резерва. У женщин с односторонней эндометриозной кистой яичника частота наступления беременности составила 31,7%, при двухсторонних эндометриозных кистах – 11,8%. С применением ВРТ частота наступления беременности у пациенток с односторонними эндометриозными кистами составила 41,3%, с двухсторонними – 11,8%. При тяжелой форме внутреннего эндометриоза – аденомиоза – показано использование программы суррогатного материнства [6].

В зависимости от распространенности эндометриозного процесса, выраженности клинических проявлений и репродуктивного прогноза, в современной медицине склоняются к консервативной или оперативной лечебной тактике. Оба варианта лечения направлены на снижение и устранение болевого синдрома, коррекцию менструального цикла и диспареунии, преодоление бесплодия. При этом основными требованиями к проводимому лечению являются эффективность и отсутствие побочных явлений и осложнений, профилактика рецидивов, возможность длительного применения, максимально полное восстановление репродуктивной функции, в особенности у женщин, планирующих беременность. В настоящее время при лечении эндометриозной болезни чаще всего используется комплексный подход.

Эффективность проведенного лечения оценивается по количеству рецидивов, частоте побочных эффектов, изменению выраженности болевых ощущений, субъективной оценке женщиной своего состояния, возникновению беременности и рождению здоровых детей.

Оперативное вмешательство – важное звено в лечении эндометриозной болезни. Оперативное вмешательство позволяет провести экцизию или удалить морфологический субстрат эндометриоза – эндометриозные гетеротопии. Операция показана в случае наличия хронической тазовой боли, эндометриомы яичника или бесплодия. Для снижения риска рецидива операцию рекомендуют выполнять на 5–12-й день менструального цикла.

Объем операции зависит от выраженности процесса, распространенности поражения, нарушения функций и репродуктивных планов пациентки. Хирургическое вмешательство может быть ограничено разделением спаек (адгезиолизис) и восстановлением нормальной анатомии органов малого таза, коагуляцией очагов эндометриоза. Радикальное вмешательство применимо при обширных поражениях с нарушениями анатомии и функции органов. При отсутствии репродуктивных планов у пациентки допустимо выполнить пангистерэктомия. В случае необходимости сохранения репродуктивной функции во время радикального вмешательства производят удаление эндометри-

оидных инфильтратов в малом тазу и брюшной полости, по показаниям – аднексэктомии, но стараются сохранить матку.

Выбор хирургической тактики и доступа (лапароскопический или абдоминальный) определяется опытом хирурга и уровнем специализации учреждения. При наличии репродуктивных планов рекомендуется лапароскопический доступ.

При наличии эндометриоидных кист яичников рекомендуется придерживаться тактики полной энуклеации капсулы кисты после ее опорожнения и промывания полости. Абляция капсулы выполняется только при угрозе аднексэктомии и/или значительном снижении овариального резерва, чаще всего при рецидивах эндометриоидных кист. В этом случае допустимо проведение лазерной вапоризации, а не радикального удаления капсулы кисты. От зашивания яичника при отсутствии кровотечения следует воздерживаться.

Оперативное лечение бесплодия у женщин с эндометриозом заключается в восстановлении нормальных анатомических взаимоотношений органов малого таза и удалении эндометриоидных кист яичников. Допустимо ограничиться только коагуляцией очагов эндометриоза, расположенных вблизи мочеочника, сосудов и на стенках полых органов без их тотального иссечения. Рекомендуется проведение сальпингоовариолизиса и проверки проходимости маточных труб. Нецелесообразно проведение повторных операций с целью восстановления естественной фертильности [3].

Высокая частота рецидивов, наблюдаемая после оперативных вмешательств по поводу эндометриоидной болезни, опасность проведения повторных операций, особенно при наличии репродуктивной настроенности пациентки, легли в основу рекомендаций об использовании медикаментозной терапии после оперативного вмешательства.

В частности, Логинова О. Н., Сонова М. М. в своей статье рекомендовали для предотвращения рецидивов или уменьшения их выраженности проведение медикаментозного лечения [7].

В качестве противорецидивной терапии используются различные группы препаратов.

Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, люмиракоксиб и другие) подавляют активность обеих изоформ фермента циклооксигеназы. НПВП могут быть применены как самостоятельно, так и в ходе терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ), начатой в лютеиновую фазу цикла или во время менструации, с целью купирования болевого синдрома, особенно дисменореи. Однако присутствует риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем.

В основе патогенеза гормональной терапии лежит временное угнетение функции яичников с моделированием состояния «фармакологической псевдоменопаузы», что приводит к атрофии очагов эндометриоза. Используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ) или антагонисты Гн-РГ (антГн-РГ), ингибиторы ароматазы, прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов или комбинированные оральные контрацептивы. Гормональная терапия применяется как эмпирическая терапия при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза при отсутствии кистозных форм, в качестве адьювантной терапии для профилактики рецидивов после лапароскопического подтверждения эндометриоза и/или удаления видимых очагов. Применение гормональных средств сохраняет репродуктивную функцию женщины, повышает работоспособность и улучшает качество жизни, профилактирует рецидив эндометриоза и повторное оперативное вмешательство [3].

В последние годы разрабатывается и активно внедряется иммунологическое лечение эндометриоза.

Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Саган А. С. доказали, что использование хирургического лечения методом лапароскопии с последующей гормональной терапией препаратом визан и иммунокоррекцией с помощью препарата лавомакс значительно повышает эффективность лечения: у 11 (28,2%) женщин беременность наступила в течение одного года, через 6 месяцев следующего года – у 4 (10,3%). И так, на протяжении 1,5 лет после проведенной терапии забеременели 15 (38,5%) пациенток. У 11 (28,2%) женщин беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути, у 4 (10,2%) – проведено кесарево сечение с рождением здоровых детей [8].

Возможно также использование трипторелина в послеоперационном периоде у женщин, планирующих беременность. По данным авторов (Адамов М. М., Ткачева Н. Ю., Ефетов К. А.), у 7 (46,7%) женщин, которые получали трипторелин с 1 дня очередной (после хирургического лечения) менструации (1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев) беременность наступила у 3 (20,0%) в естественном цикле, у 1 (6,7%) – в цикле инсеминации спермой мужа, у 3 (20,0%) – после программы экстракорпорального оплодотворения. Из 15 женщин, использующих для лечения прогестагены после оперативного лечения, беременность наступила у 3 (20,0%), у 2 (13,3%) – в естественном цикле и у 1 (6,7%) – в программе ЭКО [9].

Интересные данные были получены в исследовании Погосян Г. Д. В результате проведенного исследования были выявлено, что после комбинированного лечения с использованием

эстроген-гестагенов эффективность восстановления репродуктивной функции составила – 61,5%. Эффективность восстановления репродуктивной функции при использовании в качестве медикаментозной терапии прогестинов составила 58,3%. В группе больных, получавших в послеоперационном периоде агонисты Гн-РГ, самопроизвольная беременность наступала редко. Важно отметить, что большинство беременностей у этих пациенток наступало после стимуляции овуляции, после которой беременность наступила у всех. Аналогичная ситуация наблюдалась и в подгруппе больных с применением антагонистов Гн-РГ. После стимуляции овуляции по схеме ЭКО эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток, получавших терапию агонистами и антагонистами Гн-РГ, составила 50% и 31,2% соответственно. По результатам исследования, авторы рекомендуют стимуляцию овуляции по схеме, принятой в ЭКО, в течение 6 месяцев после завершения гормонального лечения при отсутствии самопроизвольного наступления беременности. Суммарная эффективность восстановления репродуктивной функции после проведения комбинированной терапии с применением гормональных препаратов составила 70,7%, что на 24,6% выше по сравнению с монохирургическим лечением (46,1%) [10].

В ходе исследования Опарина И. С. были получены следующие результаты: после лечения в течение 2 лет после операции беременность наступила самостоятельно у 44,3% пациенток. Кроме того, автором выявлены определенные ситуации, когда ожидание в течение года может быть обоснованным. При высоком уровне экспрессии генов маркеров пролиферации MYC и CCND, ингибитора пролиферации гена PTEN, ингибитора апоптоза BCL2, маркера активации макрофагов CD68 в эктопическом эндометрии вероятность наступления самостоятельной беременности будет крайне низкой при любом способе лечения. Женщинам в данной ситуации необходимо будет рекомендовать вспомогательные репродуктивные технологии [11].

Клинышкова Т. В., Перфильева О. Н., Фролова Н. Б., Кузьменко Е. В. установили статистически значимую отрицательную корреляционную связь между частотой наступления беременности и размером эндометриомы. Проводимая эмпирическая терапия диеногестом пациенток с бесплодием и эндометриомой яичника до 3 см (на фоне низкого овариального резерва, наличия рецидивирующей формы) может сопровождаться восстановлением фертильности (30,8%), не уступающей двухэтапной схеме хирургического лечения с последующей гормональной терапией (29,2%) [12].

Кравчук Т. А. с соавторами (2010) разработали интересный алгоритм лечения женщин с эндометриозом. I этап лечения включает хирургическую

и патоморфологическую верификацию диагноза с элементами лечебного воздействия (резекция, коагуляция очагов, разъединение спаек). II этап – 6-месячная базовая комбинированная терапия: агонисты гонадолиберина, «add-back» терапия побочных эффектов, специфическая иммуномодуляция, рассасывающие компоненты: системная энзимотерапия, по показаниям – антиостеопоретические препараты. После описанного лечения возможно наступление беременности. III этап – длительная поддерживающая противорецидивная терапия после завершения родов и лактации (одновременно контрацепция) – средства, обладающие антипролиферативным действием (комбинированные эстроген-гестагеновые препараты). При аденомиозе рекомендуется применение внутриматочной системы «мирена». Результаты наблюдения в течение 10 лет показали, что в 93% случаев наступили купирование и регрессия очагов эндометриоза, в 86% случаев – беременность, завершившаяся рождением здоровых детей с оценкой по Апгар 7–9 баллов. Разработанный авторами 3-х этапный комплекс лечебных мероприятий позволил обеспечить женщине высокое качество жизни, рождение долгожданных детей и регрессию симптомов заболевания [13].

По данным исследований Селькова С. А., Егоровой В. Н., после применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) (ронколейкин®) забеременели 94,4% женщин, страдающих бесплодием, в отличие от группы сравнения, где эта возможность была реализована только у 50% пациенток. Применение ронколейкина® в послеоперационном периоде повысило частоту наступления беременности и при монотерапии ронколейкином® – беременность наступила в 35,7% случаев, при гормональной терапии – в 20,5% случаев, при сочетанной терапии (ронколейкин® + гормональная терапия) – в 38,0% случаев. Важно отметить, что данное лечение не только приводит к преодолению бесплодия, но и является профилактикой рецидива. Восстановление репродуктивной функции пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом, приводит к наступлению беременности в течение 12 месяцев в 70,8% случаях против 22,7% при гормонотерапии. Аналогичная схема интраперитонеального и системного введения ронколейкина® была применена Чобанян А. Г. и соавторами при лечении больных перитонеальным эндометриозом I–II степени. После окончания курса иммунотерапии беременность наступила у 86,9% больных [14, 15].

Важно отметить, что иммунологическое лечение возможно также при использовании биоглобина (водно-солевого экстракта из плаценты человека) и левамизола (повышает функциональную активность Т-клеток) (Грищенко В. И., Щер-

бина Н. А., Потапова Л. В.). Частота рецидивов у женщин после проведения иммунологического лечения в 1,5–2 раза ниже (по данным лапароскопии, проведенной через 1 год) [16].

Однако для достижения максимального эффекта возможно использование и санаторно-курортного лечения (Быков А. Т., Макаренко Л. В.) через 3–5 месяцев после операции. Данный метод может включать методы эндэкологической реабилитации, климатолечение, лечебной физкультуры, радоновую или йодобромную бальнеотерапию в сочетании с применением аппаратной физиотерапии в виде транскраниальной электронейростимуляции, крайне высокочастотной терапии на биологически активные точки и магнитотерапии, возможно комбинирование с медикаментозной терапией [17].

#### ВЫВОДЫ

1. Несмотря на все попытки создания единого алгоритма в лечении эндометриоза, данная проблема все еще является нерешенной. Но большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальным является комбинированный подход к лечению эндометриозной болезни, профилактике ее рецидивирования, сохранению и восстановлению репродуктивной функции пациенток.

2. Использование вспомогательных репродуктивных технологий повышает шансы на наступление беременности и рождение здоровых детей («take home baby») у женщин с эндометриозной болезнью.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010;4(3):6–11.
2. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. Русский медицинский журнал. 2014;22(14):1002–1005.
3. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/b7b/endometrioz.pdf>. Ссылка активна на 18.02.2017.
4. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927;14(4):422–469. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X).
5. Кононов А.В., Мозговой С.И., Мозговая Е.И., Новиков Д.Г. Эндометриоз: теории происхождения. Омский научный вестник. 2008;1(65):32–36.
6. Краснопольская К.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Русскоязычная секция I Европейского конгресса «Эндометриоз в XXI веке»; Ноябрь 29 – Декабрь 1, 2012; Сиена. До-

ступно по: [http://www.endometriosis.su/wp-content/uploads/2013/02/2012\\_Siena\\_rus-session-1.pdf](http://www.endometriosis.su/wp-content/uploads/2013/02/2012_Siena_rus-session-1.pdf). Ссылка активна на 04.01.2017.

7. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(6):47–53.

8. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Сагань А.С. Эндометриоз у пациенток, страдающих бесплодием, и его лечение. *Здоровье женщины.* 2013;9(85):157–161.

9. Адамов М.М., Ткачева Н.Ю., Ефетов К.А. Применение трипторелина в послеоперационном периоде у женщин с эктопической беременностью и генитальным эндометриозом. *Таврический медицинско-биологический вестник.* 2009;12(1)(45):7–9.

10. Погосян Г.Д. Гормональная реабилитация больных эндометриозом яичников после хирургического лечения. АГ-ИНФО (Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2010;2:17–23.

11. Опарин И.С., Троценко И.Д., Духин А.О. Реабилитация репродуктивной функции после хирургического лечения распространенных форм наружного генитального эндометриоза. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина.* 2013;S5:105–108.

12. Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Фролова Н.Б., Кузьменко Е.В. Результаты восстановления фертильности при эндометриозе яичников, ассоциированном с бесплодием. IX Международный конгресс по репродуктивной медицине; Январь 20–23, 2015; Москва. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs15.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs15.pdf). Ссылка активна на 25.12.2016.

13. Кравчук Т.А., Наумова В.Я., Виноходова Е.М., Кунгурова И.В., Долгова О.Н., Ахапкина О.П., Серебряков С.А. Репродуктивное здоровье женщин при эндометриозной болезни в Удмуртской республике. XXIII Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»; Июнь 7–10, 2010; Москва. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/nt\\_2010.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/nt_2010.pdf). Ссылка активна на 06.01.2017.

14. Сельков С.А., Егорова В.Н. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей. Под ред. Айламазяна Э.К. СПб; 2010. Доступно по: <file:///C:/Users/%D0%9D%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%B8/Downloads/1155.pdf>. Ссылка активна на 10.01.2017.

15. Чобанян А.Г., Хорольская А.Е., Куценко И.И. Опыт применения ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. В кн.: Иммунотерапия в гинекологии: сборник статей. СПб: Новая Альтернативная Полиграфия;

2007:17–18. Доступно по: <file:///C:/Users/%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%B8/Downloads/870.pdf>. Ссылка активна на 13.01.2017.

16. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Потапова Л.В. Клиническая эффективность применения иммунокорректирующей терапии в лечении больных с наружным эндометриозом I–II степени. Украинский медицинский часопис. 2001;4(24)–VII/VIII:42–44.

17. Быков А.Т., Макаренко Л.В. Природные и преформированные физические лечебные факторы в послеоперационной медицинской реабилитации больных наружным генитальным эндометриозом в здравницах Южного Федерального округа России. Вестник Сочинского государственного университета туризма и курортного дела. 2012;2(20):250–254. Доступно по: [http://vestnik.sutr.ru/journals\\_n/1341331630.pdf](http://vestnik.sutr.ru/journals_n/1341331630.pdf). Ссылка активна на 15.01.2017.

#### REFERENCES

1. Unanyan A.L. Endometriosis and female reproductive health. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2010;4(3):6–11. (In Russ).

2. Shchukina N.A., Buyanova S.N. Modern view on the diagnosis and treatment of endometriosis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;22(14):1002–1005. (In Russ).

3. Jendometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitacija. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh*. M.; 2013. Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/b7b/endometrioz.pdf>. Ссылка активна на 18.02.2017. (In Russ).

4. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927;14(4):422–469. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X).

5. Kononov A.V., Mozgovoj S.I., Mozgovaja E.I., Novikov D.G. Endometriosis: theory of origin. *Omskij nauchnyj vestnik*. 2008;1(65):32–36. (In Russ).

6. Krasnopol'skaja K.V. Jendometrioz-associirovannoe besplodie. *Russkojazychnaja sekcija I Evropejskogo kongressa «Jendometrioz v XXI veke»*; Nojabr' 29 – Dekabr' 1, 2012; Siena. Доступно по: [http://www.endometriosis.su/wp-content/uploads/2013/02/2012\\_Siena\\_rus-session-1.pdf](http://www.endometriosis.su/wp-content/uploads/2013/02/2012_Siena_rus-session-1.pdf). Ссылка активна на 04.01.2017. (In Russ).

7. Loginova O.N., Sonova M.M. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(6):47–53. (In Russ).

8. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Sagan A.S. Endometriosis in women with infertility and its treatment. *Zdorov'e zhenshhiny*. 2013;9(85):157–161. (In Russ).

9. Adamov M.M., Tkacheva N.Ju., Efetov K.A. Triptorelin application for postoperative treatment in women with ectopic pregnancy and genital endometriosis. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2009;12(1)(45):7–9. (In Russ).

10. Pogosyan G.D. Hormonal rehabilitation of patients with ovarian endometriosis after surgical treatment. *AG-INFO (Zhurnal Rossijskoj asociacii akusherov-ginekologov)*. 2010;2:17–23. (In Russ).

11. Oparin I.S., Trocenko I.D., Dukhin A.O. Rehabilitation of reproductive function after surgical treatment of common forms of external genital endometriosis. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: medicina*. 2013;5:105–108. (In Russ).

12. Klinyshkova T.V., Perfil'eva O.N., Frolova N.B., Kuz'menko E.V. Rezul'taty vosstanovlenija fertil'nosti pri jendometriozе jaichnikov, associirovannom s besplodiem. IX Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicine; Janvar' 20–23, 2015; Moskva. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs15.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs15.pdf). Ссылка активна на 25.12.2016. (In Russ).

13. Kravchuk T.A., Naumova V.Ja., Vinohodova E.M., Kungurova I.V., Dolgova O.N., Ahapkina O.P., Serebrjakov S.A. Reproductivnoe zdorov'e zhenshhin pri jendometrioidnoj bolezni v Udmurtskoj respublike. XXIII Mezhdunarodnyj kongress «Novye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij»; Ijun' 7–10, 2010; Moskva. Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/nt\\_2010.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/nt_2010.pdf). Ссылка активна на 06.01.2017. (In Russ).

14. Sel'kov S.A., Egorova V.N. Klinicheskij opyt primeneniya ronkolejkina (rekombinantnogo interlejkina-2) v ginekologii: posobie dlja vrachej. Pod red. Ajlamazjana Je.K. SPb; 2010. Доступно по: <file:///C:/Users/%D0%9D%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%B8/Downloads/1155.pdf>. Ссылка активна на 10.01.2017. (In Russ).

15. Chobanjan A.G., Horol'skaja A.E., Kucenko I.I. Opyt primeneniya ronkolejkina v kompleksnoj terapii naruzhnogo genital'nogo jendometriozа. V kn.: *Immunoterapija v ginekologii: sbornik statej*. SPb: Novaja Al'ternativnaja Poligrafija; 2007:17–18. Доступно по: <file:///C:/Users/%D0%9D%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%B8/Downloads/870.pdf>. Ссылка активна на 13.01.2017. (In Russ).

16. Grishchenko V.I., Shcherbina M.A., Potapova L.V. Clinical efficiency of immune correction therapy in patients with external endometriosis of I–II degrees. *Український медичний часопис*. 2001;4(24)–VII/VIII:42–44. (In Russ).

17. Bykov A.T., Makarenko L.V. Natural and Pre-formed Physical Medical Factors in Postsurgical Medical Rehabilitation Period of Patients, Suffering from External Genital Endometriosis in Health Resorts of Southern Federal District of Russia. *Vestnik Sochinskogo gosudarstvennogo universiteta turizma i kurortnogo dela*. 2012;2(20):250–254. Доступно по: [http://vestnik.sutr.ru/journals\\_n/1341331630.pdf](http://vestnik.sutr.ru/journals_n/1341331630.pdf). Ссылка активна на 15.01.2017. (In Russ).

УДК: 618.145-007.415

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА: РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Левкович М. А., Ермолова Н. В., Аванесова Т. Г., Маркарян И. В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, Россия

**Для корреспонденции:** Левкович Марина Аркадьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, E-mail: xlma@mail.ru

**For correspondence:** Marina A. Levkovich, MD, leading researcher of the department of biomedical problems in obstetrics, gynecology and pediatrics, Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, E-mail: xlma@mail.ru

### Information about authors:

Levkovich M. A., <http://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Ermolova N. V., <http://orcid.org/0000-0002-6537-3436>

Avanesova T. G., <http://orcid.org/0000-0002-7225-7206>

Markaryan I. V., <http://orcid.org/0000-0002-0869-6140>

### РЕЗЮМЕ

В статье проведен обзор специализированной литературы с целью систематизации данных по вопросам этиологии и патогенеза генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. Представлены основные гипотезы и теории возникновения генитального эндометриоза. Подтверждено, что вопрос о патогенезе этого заболевания до сегодняшнего дня остается открытым. Отмечена важная роль нарушения иммунного надзора в формировании эндометриоидных гетеротопий. Показан существенный вклад гормонального дисбаланса и генетической предрасположенности в прогрессирование заболевания. Улучшение понимания патогенеза генитального эндометриоза позволит повысить эффективность диагностики, разработать рекомендации по тактике ведения пациентов и приведет к восстановлению репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, гормональный дисбаланс, иммунитет, генетика.

## MODERN VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS: THE ROLE OF HORMONAL, IMMUNOLOGICAL, GENETIC FACTORS

Levkovich M. A., Ermolova N. V., Avanesova T. G., Markaryan I. V.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

### SUMMARY

In this article the review of specialized literature with the aim of systematizing data on the etiology and pathogenesis of endometriosis in women of reproductive age. Presents the main hypothesis and the theory of an outbreak of genital endometriosis. It is confirmed that the pathogenesis of this disease is still open. Noted the important role of impaired immune surveillance in the formation of endometrial heterotopias. The significant contribution of hormonal imbalance and genetic predisposition in the progression of the disease. A better understanding of the pathogenesis of endometriosis will improve the efficiency of diagnosis, to develop recommendations for the management of patients and will lead to the restoration of reproductive function.

**Key words:** genital endometriosis, hormonal imbalance, immune system, genetics.

Генитальный эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием, определенным присутствием эндометриальной ткани вне полости матки, поражающим приблизительно 10% женщин репродуктивного возраста, характеризующимся дисменореей, диспареунией, хронической тазовой болью и бесплодием [1–3]. Несмотря на многочисленные теории, описывающие патогенез эндометриоза, существует недостаток знаний о развитии заболевания в организме женщины. Имеются данные о случаях эндометриоза, как со спонтанным регрессом, так и име-

ющих прогрессирующее течение, вплоть до рака яичника [4, 5]. В настоящее время остается крайне затруднительным своевременное выявление и корректное лечение эндометриоза. Неоднозначно мнение относительно выбора метода лечения: некоторые авторы предполагают, что хирургическое лечение способствует рецидиву болезни, другие рассматривают хирургическое удаление как способ снизить риск прогрессии тяжелой формы заболевания [6, 7]. Ни консервативные, ни хирургические методы лечения не являются универсальными и не обеспечивают на длительный

срок облегчение симптомов у пациентов. Совершенствование современных знаний о патогенезе эндометриоза даст возможность определить новые эффективные диагностические и терапевтические методики.

Стероидные гормоны играют ведущую роль в этиологии эндометриоза, так как это заболевание поражает женщин в репродуктивном возрасте и обычно не регистрируется у женщин после менопаузы, не находящихся на гормональном лечении [8]. Эстроген обеспечивает быстрый рост эндометрия, провоцирует рост гетеротопий. Экологические токсины, такие как диоксин, вовлечены в этиологию эндометриоза, так как через взаимодействие с рецепторами эстрогена могут оказывать эффекты, подобные его действию [9]. Кроме того, может существовать более высокая биодоступность эстрадиола эндометриоидной ткани из-за местной ароматизации циркулирующих андрогенов в эстрадиол эндометриоидными стромальными клетками [3]. Эти факторы могут объяснить пролиферативный фенотип активации в эктопической эндометриоидной ткани [8]. Прогестерон обычно нейтрализует активирующее пролиферативное действие эстрогена в эутопическом здоровом эндометрии. Многие авторы полагают, что формирование эндометриоза связано с резистентностью матки к прогестерону, который играет основную роль в патогенезе заболевания [10–12]. Резистентность к прогестерону может возникнуть по причине того, что эндометриоидные гетеротопии имеют более низкую экспрессию рецепторов прогестерона или в результате функциональной неполноценности существующих рецепторов прогестерона [13].

Обоснование генетической составляющей в патогенезе эндометриоза основано на частых случаях заболеваемости у близнецов и родственников первой линии [14]. Выявлена связь полиморфизма генов как факторов, способствующих развитию эндометриоза [15]. Среди принимающих участие в патогенезе эндометриоза выделяют гены, кодирующие ферменты детоксикации, полиморфизм рецепторов эстрогена и гены иммунного ответа [16]. Генетические факторы могут обусловить предрасположенность женщин к возникновению эктопических эндометриальных очагов и отклонению этих очагов от иммунной деструкции [17]. В совокупности проведенные исследования позволяют предположить, что эндометриоз может быть связан с изменением различных кластеров генов, которые регулируют определенные клеточные функциональные отклонения [18–20].

В последние годы выдвинуто предположение, о возможной роли нарушения иммунного гомеостаза в патогенезе эндометриоза. Воспаление брюшины и дисрегуляция работы иммунной си-

стемы являются двумя ключевыми компонентами в патогенезе эндометриоза [21]. Изменения активности иммунной системы продемонстрировано в работах, которые показывают увеличение активации макрофагов, регулирующих воспалительные реакции, подавление клеточной цитотоксичности и дифференцировку NK клеток у женщин с эндометриозом [22]. Чрезвычайная важность локального взаимодействия компонентов иммунной системы и патологически измененных клеток в развитии системной воспалительной реакции проявляется повышением в перитонеальной жидкости содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов [23]. Сообщается о возможном участии IL-17 в патогенезе эндометриоза, предложена гипотеза о том, что TNF17 способствуют накоплению провоспалительных иммунных клеток в брюшной полости [24]. Считается, что одной из причин повышенной выработки различных воспалительных медиаторов при генитальном эндометриозе является активация факторов врожденного иммунитета. Повышение концентрации в перитонеальной жидкости провоспалительных цитокинов может приводить к стимуляции роста эндометриоидных гетеротопий [25]. У пациенток с эндометриозом было обнаружено увеличение уровня мРНК генов, связанных с активацией В-лимфоцитов, дифференцировкой Т-лимфоцитов, что играет определенную роль в развитии аутоиммунного реагирования [26]. Сообщается о повышенной экспрессии антиапоптотических генов в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом [27]. Такой профиль экспрессии генов представляет эутопический эндометрий пациенток как особенный элемент, инфильтрированный активированными Т, В лимфоцитами с повышенной способностью к клеточной адгезии и сниженным апоптотическим потенциалом, с возможностью «уклонения» от иммунного надзора. По данным ряда авторов в эутопическом эндометрии регистрируется значительное увеличение генов HLA по сравнению с эндометрием здоровых женщин, данные нарушения дают возможность отделившимся фрагментам эндометрия в брюшной полости избежать контроля иммунной системы и внести вклад в теорию эндометриоза как аутоиммунного заболевания [28, 29].

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, в то время как ретроградная менструация может быть одним из инициирующих факторов в патогенезе наружного генитального эндометриоза, нарушение иммунного надзора, гормональный дисбаланс и генетическая предрасположенность обеспечивают распростра-

нение эндометриоидных гетеротопий, способствуя прогрессированию заболевания.

2. Улучшение понимания патогенеза эндометриоза позволит повысить эффективность диагностики, разработать рекомендации по тактике ведения пациентов и приведет к восстановлению репродуктивной функции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(25):2389–2398. doi: 10.1056/NEJMcp1000274.

2. Carneiro M.M., Filogônio I.D., Costa L.M., de Ávila I., Ferreira M.C. Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:564153. doi: 10.1155/2013/564153.

3. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012;98(3):511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

4. Nassif J., Mattar S., Abu Musa A., Eid A. Endometriosis and cancer: what do we know? *Minerva Ginecol.* 2013;65(2):167–179.

5. Melin A., Lundholm C., Malki N., Swahn M.L., Sparen P., Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int. J. Cancer.* 2011;129(4):948–955. doi: 10.1002/ijc.25718.

6. Harirchian P., Gashaw I., Lipskind S.T., Braundmeier A.G., Hastings J.M., Olson M.R., Fazleabas A.T. Lesion kinetics in a non-human primate model of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012;27(8):2341–2351. doi: 10.1093/humrep/des196.

7. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A., Giudice L.C., Montgomery G.W., Petraglia F., Taylor R.N. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod. Sci.* 2013;20(5):483–499. doi: 10.1177/1933719113477495.

8. Parente Barbosa C., Bentes De Souza A.M., Bianco B., Christofolini D.M. The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecol.* 2011;63(4):375–386.

9. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286(1):99–103. doi: 10.1007/s00404-012-2357-8.

10. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.

11. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zamah A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. Unique transcriptome, pathways,

and networks in the human endometrial fibroblast response to progesterone in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2011;84(4):801–815. doi: 10.1095/biolreprod.110.086181.

12. Napangama D.K., Turner M.A., Drury J.A., Quenby S., Hart A., Maddick M., Martin-Ruiz C., von Zglinicki T. Sustained replication in endometrium of women with endometriosis occurs without evoking a DNA damage response. *Hum. Reprod.* 2009;24(3):687–696. doi: 10.1093/humrep/den416.

13. Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;358(2):208–215. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035.

14. Hansen K.A., Eyster K.M. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(2):403–412. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1.

15. Брусницина В.Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2009;4(27):7–10.

16. Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Меньшикова Н.С., Наследникова И.О., Евтушенко И.Д., Агаркова Л.А., Новицкий В.В. Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. *Фундаментальные исследования.* 2012;8(2):265–270.

17. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешян К.А., Красильникова Л.В. Некоторые аспекты гистогенеза эндометриоза. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом»; Февраль 10, 2016; Новосибирск. Доступно по: <http://immunitet.org/download/literatura/profilaktika-i-kompleksnoe-lechenie-zabolevanij-parodonta.pdf>. Ссылка активна на 31.01.2017.

18. Afshar Y., Hastings J., Roqueiro D., Jeong J.W., Giudice L.C., Fazleabas A.T. Changes in eutopic endometrial gene expression during the progression of experimental endometriosis in the baboon, *Papio anubis*. *Biol. Reprod.* 2013;88(2):44. doi: 10.1095/biolreprod.112.104497.

19. Khan M.A., Sengupta J., Mittal S., Ghosh D. Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:84. doi: 10.1186/1477-7827-10-84.

20. Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;LXII(1):71–78.

21. McKinnon B.D., Bertschi D., Bersinger N.A., Mueller M.D. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26(1):1–10. doi: 10.1016/j.tem.2014.10.003.

22. Beste M.T., Pfäffle-Doyle N., Prentice E.A.,

- Morris S.N., Lauffenburger D.A., Isaacson K.B., Griffith L.G. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(222):222ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3007988.
23. Kyama C.M., Mihalyi A., Simsa P., Falconer H., Fulop V., Mwenda J.M., Peeraer K., Tomassetti C., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2009;1:444–454.
24. Ahn S.H., Edwards A.K., Singh S.S., Young S.L., Lessey B.A., Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *J. Immunol.* 2015;195(6):2591–2600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138.
25. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Ярмолинская М.И., Крамарева Н.Л., Селютин А.В., Рулев В.В., Ниаури Д.А., Сельков С.А. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести. *Медицинская иммунология.* 2007;9(1):85–90.
26. Colonna L., Catalano G., Chew C., D'Agati V., Thomas J.W., Wong F.S., Schmitz J., Masuda E. S., Reizis B., Tarakhovsky A., Clynes R. Therapeutic targeting of Syk in autoimmune diabetes. *J. Immunol.* 2010;185(3):1532–1543. doi: 10.4049/jimmunol.1000983.
27. Su R.W., Strug M.R., Joshi N.R., Jeong J.W., Miele L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(3):E433–442. doi: 10.1210/jc.2014–3720.
28. Liu H., Lang J.H. Is abnormal eutopic endometrium the cause of endometriosis? The role of eutopic endometrium in pathogenesis of endometriosis. *Med. Sci. Monit.* 2011;17(4):RA92–99.
29. Eisenberg V.H., Zolti M., Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun. Rev.* 2012;11(11):806–814. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.005.
30. Steril. 2012;98(3):511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
4. Nassif J., Mattar S., Abu Musa A., Eid A. Endometriosis and cancer: what do we know? *Minerva Ginecol.* 2013;65(2):167–179.
5. Melin A., Lundholm C., Malki N., Swahn M.L., Sparen P., Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int. J. Cancer.* 2011;129(4):948–955. doi: 10.1002/ijc.25718.
6. Harirchian P., Gashaw I., Lipskind S.T., Braundmeier A.G., Hastings J.M., Olson M.R., Fazleabas A.T. Lesion kinetics in a non-human primate model of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012;27(8):2341–2351. doi: 10.1093/humrep/des196.
7. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A., Giudice L.C., Montgomery G.W., Petraglia F., Taylor R.N. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod. Sci.* 2013;20(5):483–499. doi: 10.1177/1933719113477495.
8. Parente Barbosa C., Bentes De Souza A.M., Bianco B., Christofolini D.M. The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecol.* 2011;63(4):375–386.
9. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286(1):99–103. doi: 10.1007/s00404-012-2357-8.
10. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr. Rev.* 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.
11. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zamah A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. Unique transcriptome, pathways, and networks in the human endometrial fibroblast response to progesterone in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2011;84(4):801–815. doi: 10.1095/biolreprod.110.086181.
12. Hapangama D.K., Turner M.A., Drury J.A., Quenby S., Hart A., Maddick M., Martin-Ruiz C., von Zglinicki T. Sustained replication in endometrium of women with endometriosis occurs without evoking a DNA damage response. *Hum. Reprod.* 2009;24(3):687–696. doi: 10.1093/humrep/den416.
13. Al-Sabbagh M., Lam E.W., Brosens J.J. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;358(2):208–215. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035.
14. Hansen K.A., Eyster K.M. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(2):403–412. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1.
15. Brusnitsina V. Iu. Genetic polymorphism and endometriosis. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2009;4(27):7–10. (In Russ).

## REFERENCES

1. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(25):2389–2398. doi: 10.1056/NEJMc1000274.
2. Carneiro M.M., Filogônio I.D., Costa L.M., de Ávila I., Ferreira M.C. Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:564153. doi: 10.1155/2013/564153.
3. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil.*

16. Agarkova T.A., Kublinski K.S., Menshikova N.S., Naslednikova I.O., Evtushenko I.D., Agarkova L.A., Novitski V.V. Polymorphism of the cytokines genes in endometriosis associated infertility. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;8(2):265–270. (In Russ).
17. Dubrovina S.O., Berlim Ju.D., Areshjan K.A., Krasil'nikova L.V. Nekotorye aspekty gistogeneza jendometrijoza. *Cbornik nauchnyh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy mediciny v Rossii i za rubezhom»*; Fevral' 10, 2016; Novosibirsk. Dostupno po: <http://immunitet.org/download/literatura/profilaktika-i-kompleksnoe-lechenie-zabolevanij-parodonta.pdf>. Ssylka aktivna na 31.01.2017. (In Russ).
18. Afshar Y., Hastings J., Roqueiro D., Jeong J.W., Giudice L.C., Fazleabas A.T. Changes in eutopic endometrial gene expression during the progression of experimental endometriosis in the baboon, *Papio anubis*. *Biol. Reprod.* 2013;88(2):44. doi: 10.1095/biolreprod.112.104497.
19. Khan M.A., Sengupta J., Mittal S., Ghosh D. Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:84. doi: 10.1186/1477-7827-10-84.
20. Baranov V.S. Endometriosis as systemic genetic problem. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2013;LXII(1):71–78. (In Russ).
21. McKinnon B.D., Bertschi D., Bersinger N.A., Mueller M.D. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26(1):1–10. doi: 10.1016/j.tem.2014.10.003.
22. Beste M.T., Pfäffle–Doyle N., Prentice E.A., Morris S.N., Lauffenburger D.A., Isaacson K.B., Griffith L.G. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(222):222ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3007988.
23. Kyama C.M., Mihalyi A., Simsa P., Falconer H., Fulop V., Mwenda J.M., Peeraer K., Tomassetti C., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2009;1:444–454.
24. Ahn S.H., Edwards A.K., Singh S.S., Young S.L., Lessey B.A., Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *J. Immunol.* 2015;195(6):2591–2600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138.
25. Sokolov D.I., Kondratjeva P.G., Jarmolinskaja M.I., Kramareva N.L., Seljutin A.V., Rulev V.V., Niauri D.A., Selkov S.A. Contents of chemokines and cytokines in peritoneal fluid from the patients with endometriosis of various severity. *Medicinskaja immunologija*. 2007;9(1):85–90. (In Russ).
26. Colonna L., Catalano G., Chew C., D'Agati V., Thomas J.W., Wong F.S., Schmitz J., Masuda E. S., Reizis B., Tarakhovsky A., Clynes R. Therapeutic targeting of Syk in autoimmune diabetes. *J. Immunol.* 2010;185(3):1532–1543. doi: 10.4049/jimmunol.1000983.
27. Su R.W., Strug M.R., Joshi N.R., Jeong J.W., Miele L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(3):E433–442. doi: 10.1210/jc.2014–3720.
28. Liu H., Lang J.H. Is abnormal eutopic endometrium the cause of endometriosis? The role of eutopic endometrium in pathogenesis of endometriosis. *Med. Sci. Monit.* 2011;17(4):RA92–99.
29. Eisenberg V.H., Zolti M., Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun. Rev.* 2012;11(11):806–814. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.005.

УДК: 618.7-002

## ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**Рыжков В. В., Хажбиев А. А.**

*Кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия*

**Для корреспонденции:** Хажбиев Астемир Андемирович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, E-mail: Mr.Khazhbiev@mail.ru, Khazhbiev@ginekolog.me

**For correspondence:** Astemir A. Khazhbiev, graduate student of the department of obstetrics and gynecology, Faculty of additional professional education, Stavropol State Medical University, E-mail: Mr.Khazhbiev@mail.ru, Khazhbiev@ginekolog.me

### Information about authors:

Ryzhkov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-3782-6434>

Khazhbiev A. A., <http://orcid.org/0000-0002-4063-5479>

### РЕЗЮМЕ

Публикация посвящена изучению проблемы гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения и улучшения результатов операции. Проанализирована эволюция взглядов на эти проблемы и представлен литературный обзор отечественной и зарубежной литературы. Рассмотрены медицинские и социальные вопросы абдоминального родоразрешения, частота кровотечений, структура и этиологические факторы гнойно-септических осложнений, техники наложения швов на матку и вопросы антибиотикопрофилактики.

Приведенная работа позволит способствовать прогнозированию возможных осложнений после операции кесарева сечения и проводить дифференцированную их профилактику.

**Ключевые слова:** острый эндометрит, операция кесарево сечение, шов на матке, абдоминальное родоразрешение, «тканевой вал», антибиотикопрофилактика.

### PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS AFTER CESAREAN SECTION

**Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A.**

*Department of obstetrics and gynecology, Faculty of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia*

### SUMMARY

The publication is devoted to the study of the problem of purulent-septic complications after the operation of cesarean section and improvement of the operation results. The evolution of views on these problems is analyzed and a literature review of domestic and foreign literature is presented. The medical and social issues of abdominal delivery, the frequency of bleeding, the structure and etiological factors of purulent-septic complications, the technique of suturing the uterus, and questions of antibiotic prophylaxis are examined.

This work will help to predict the possible complications after a cesarean section and conduct a differentiated prevention.

**Key words:** acute endometritis, cesarean section, suture on the uterus, abdominal delivery, «tissue shaft», antibiotic prophylaxis.

Операция кесарево сечение стала сегодня самой распространенной операцией, проводимой в акушерской практике [1]. Это связано с интенсивным развитием перинатального акушерства, основной принцип которого заключается в обеспечении здоровья матери, плода и новорожденного, что в ряде случаев требует быстрого и бережного родоразрешения. Частота операций кесарева сечения не отличается тенденцией к снижению, напротив, практически повсеместно отмечается ее рост, достигая в стационарах третьего уровня и перинатальных центров 40–50% [2, 3]. При этом операция кесарево сечение остается важным фактором риска послеродовых инфекционных осложнений, увеличивая их от 5 до 20 раз [4, 5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от гнойно-септических осложнений, в мире ежегодно умирает около 150 тысяч родильниц. Самой частой и тяжело поддающейся контролю патологией является перитонит вследствие несостоятельности швов на матке [6, 7].

Повышающаяся частота оперативных родоразрешений приводит к пропорциональному увеличению послеоперационных инфекционных заболеваний [5].

Эксперты ВОЗ отмечают повышение частоты кровотечений в период и после операции кесарева сечения, в сравнении с вагинальными родами, в диапазоне от 3 до 5 раз [4, 6]. В литературе описываются случаи массивных кровопотерь, приводящих к анемии, повышению операционных

рисков, снижению сопротивляемости организма и способствованию развития инфекций [8, 9].

Весомую роль в периоперационной профилактике гнойно-септических осложнений играет планирование семьи и предгравидарная подготовка. Необходимо восстановить вагинальный микробиоценоз перед планированием беременности. По данным различных авторов, у женщин с бактериальным вагинозом в 3–4 раза чаще происходят преждевременные роды, и в 5–7 раз выше вероятность послеродовых гнойно-септических осложнений [10]. Поэтому важность урегулирования рН и биоценоза влагалища не вызывает сомнений.

Так, по результатам исследований, показана возможность перемещения микроорганизмов в послеродовую матку из влагалища, что приводит к восходящему пути инфицирования [11]. Но существуют и обратные мнения, что обыденная санация влагалища не является целесообразной, так как, по результатам Кохрановского систематического обзора, в сравнении с плацебо не было различий в частоте развития послеродового эндометрита у женщин, получавших и не получавших санацию влагалища [12].

Если рассмотреть ситуацию с этиологическими факторами, то можно утверждать о росте удельного веса микробных ассоциаций, роли вирусов и иных возбудителей, передача которых осуществляется половым путем. Это приводит к утяжелению течения и усложнению лечения воспалительных заболеваний нижних и верхних отделов урогенитальной системы женщин [13].

Большое внимание уделяется определению факторов риска гнойно-септических осложнений. Традиционно выделяют две группы риска: основную и дополнительную. Для включения в основную группу риска гнойно-септических осложнений учитывают следующие факторы: длительный безводный период, затяжные роды, многочисленные влагалищные исследования в родах, использование внутриматочного датчика кардиомониторного исследования. К дополнительным факторам риска относят: мертворождение в анамнезе, задержку развития плода, преждевременные роды и неонатальные заболевания в анамнезе. Другие факторы риска включают в себя: низкий социально-экономический уровень, высокую колонизацию влагалища условно-патогенной флорой при беременности, анемию. Из сомнительных факторов риска имеют значение: многоплодная беременность, юный возраст беременной, длительная индукция родов, ожирение, мекониальные воды. Большое значение приобретает изучение так называемых «фоновых», неинфекционных послеродовых заболеваний, таких как гематометра, лохиометра, которые входят в МКБ–10. Однако в клинической практике такие диагнозы часто используют как обозначение само-

стоятельного клинического синдрома, возможно, в ряде случаев заменяющего собой диагноз эндометрита [14].

Для предупреждения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при проведении абдоминального родоразрешения антибиотикопрофилактика играет весомую роль [15–17].

В отношении длительности проведения антибиотикопрофилактики ведутся активные споры. На сегодняшний день большинство авторов согласны с тем, что антибиотикопрофилактику необходимо проводить однократно, максимум двукратно, так как однократное введение антибиотика равносильно курсу пятидневной антибактериальной терапии [18]. В тоже время остаются последователи 3 и 5 дневной антибиотикопрофилактики с учетом инфекционного риска женщины [19]. По результатам исследований зарубежных авторов, преимуществ однократного введения препарата над многократным не выявлено [20, 21].

Периоперационная антибиотикопрофилактика оказалась эффективной в снижении гнойно-септических осложнений в акушерстве и это из года в год демонстрируют в своих работах исследователи всего мира. Выводы работ отечественных и зарубежных авторов показывают значительное снижение частоты послеоперационного эндометрита при единовременном введении антибиотиков [15, 21–23].

Одним из актуальных вопросов остается выбор и время введения препарата. При выборе антимикробного препарата важно учитывать его чувствительность, безопасность не только в отношении матери, но и плода, а также его эффективность и приемлемость. В отношении времени введения препарата – в хирургии профилактическое введение антибиотиков должно быть произведено до разреза кожи. Суть периоперационной антибиотикопрофилактики заключается в достижении максимальной концентрации антибиотика в тканях до момента возможной микробной контаминации и поддержании этого уровня в течение всей операции [24]. В оперативном акушерстве, в отличие от общей хирургии, должно всегда оцениваться соотношение польза–риск, так как вопросы безопасности касаются не только матери, но и плода. Именно поэтому исследователи не приходят к общему мнению. Некоторые авторы настаивают на введении препарата за полчаса до операции, так как это значительно снижает частоту развития гнойно-септических осложнений [25]. А другие авторы считают, что частота гнойно-септических осложнений не зависит от времени введения антибиотиков [26]. Более того, введение антибиотика до пережатия пуповины способствует его проникновению к плоду [27].

Вопросы о спектре действия профилактического препарата также находят противоречивые

ответы. С позиции классической периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии, применение антибиотиков с широким спектром действия или комбинации антибиотиков считается нерациональным, поскольку периоперационная антибиотикопрофилактика должна быть направлена не на уничтожение всех микроорганизмов, а на снижение их микробной контаминации во время операции [17]. С другой стороны, по мнению некоторых исследователей, оптимальным является выбор препарата с определением чувствительности флоры к антибиотикам. При этом выбор отдается препарату с узким спектром действия для минимального влияния на нормальную микрофлору организма [28]. Многими зарубежными исследователями в качестве самых оптимальных антибактериальных препаратов рекомендованы цефалоспорины I поколения (цефазолин) или аминопенициллины (ампициллин), так как большинство возбудителей эндометрита входят в спектр их действия [5, 23, 28–30]. Также, по данным зарубежных авторов, не выявлено преимуществ при введении цефалоспоринов III поколения по сравнению с цефалоспориновыми II поколения [31]. Назначаемый антибактериальный препарат не должен взаимодействовать с наркотическими анальгетиками и миорелаксантами [32].

Несмотря на то, что периоперационная антибиотикопрофилактика – это инструмент, с которым врачи работают не первый год, многие вопросы остаются нерешенными.

Важное значение в послеоперационных осложнениях играет срочность операции. Так, экстренные операции имеют большее количество осложнений по сравнению с плановыми операциями [32]. Акушеры-гинекологи считают, что снижению развития гнойно-септических осложнений может помочь усовершенствование техники самой операции, начиная от разреза матки, заканчивая видами швов. Все выше перечисленное приводит к поиску рациональных методик наложения швов на матку при операции кесарева сечения.

Основными предпосылками, обеспечивающими хорошую регенерацию тканей в сочетании с полноценным рубцом, являются обеспечение оптимальных условий кровоснабжения и минимальной воспалительной реакции. При наложении традиционных многорядных швов нередко происходят нарушения в кровоснабжении тканей нижнего сегмента матки. Использование чрезмерного количества шовного материала в ограниченной зоне способствует активизации воспалительного процесса [32, 33].

Ушивание раны нижнего сегмента выполняется разными методиками. Накладывают однорядные непрерывные объемные мышечно-мышечные швы по Шмидену, Ревердену; многорядные объ-

емные мышечно-мышечные и серозно-мышечные; отдельные вертикальные круговые узловые; одно и двухэтажные швы по Ельцову–Стрелкову, Донати, Альговеру; горизонтальные узловые П-образные швы с перитонизацией и без нее.

По традиционной методике при ушивании раны нижнего сегмента матки во время операции кесарева сечения на углы раны нижнего сегмента накладывают, как правило, отдельные вертикальные круговые узловые швы через все слои. Недостатками таких швов являются: малый объем захватывания тканей по протяжению раны, значительная ишемизация и некроз тканей из-за выраженной компрессии внутри круговой нити, прорезывание лигатур в связи с несоответствием жесткости шва и объемно-динамических свойств мышцы матки, недостаточные гемостатические свойства. Все вышеизложенное зачастую диктует необходимость наложения дополнительных лигатур, что приводит к еще большей ишемизации тканей, плохому сопоставлению краев раны с образованием «тканевого вала». В конечном итоге создаются не совсем благоприятные условия для заживления [33, 34].

Недостатками непрерывных мышечно-мышечных швов по Шмидену и Ревердену являются недостаточно хорошая сопоставляемость тканей вследствие их гофрирования, недостаточные гемостатические свойства, что требует наложения дополнительных лигатур. Образование «тканевого вала» не создает оптимальных условий для заживления. Многорядные объемные мышечно-мышечные и серозно-мышечные швы сопровождаются использованием большого количества шовного материала, что приводит к ишемии тканей. При завязывании нитей образуются «большие» узлы, которые плохо рассасываются и вызывают появление стойкого болевого синдрома. В случае повреждения нити в любом участке непрерывный шов оказывается полностью несостоятельным. Узловые вертикальные швы по Ельцову–Стрелкову и Донати создают значительную компрессию тканей внутри круговой нити, имеют склонность к прорезыванию из-за несоответствия жесткости швов и объемно-динамических свойств мышцы матки в период беременности. Кроме этого, небольшой по объему захват тканей, в пределах одного шва, способствует увеличению числа лигатур и длительности операции. Среди недостатков горизонтальных П-образных швов следует упомянуть о недостаточности гемостатических свойств, опасностях, связанных с расхождением швов, формированием замкнутой полости и возможности нагноений между дном раны и линией швов [9, 16, 33].

Спорным вопросом остается необходимость проведения перитонизации при восстановлении тканей нижнего сегмента матки во время опера-

ции кесарева сечения. Установлено, что возможно самостоятельное быстрое восстановление целостности париетальной брюшины и без ее ушивания. Многочисленные лапароскопические исследования показали, что незакрытый перитонеальный дефект реэпителизируется через 48 часов и полностью заживает к 5 суткам [32]. Нормальная брюшина обладает фибринолитической активностью, которая обеспечивает лизис фибринозного экссудата, склеивающего края рассеченной серозной оболочки. Поэтому некоторые исследователи считают, что зашивание брюшины после операции кесарева сечения не является необходимым условием для нормального течения послеоперационного периода и даже ухудшает течение репаративных процессов, так как шов дополнительно травмирует брюшину, провоцируя развитие спаек. В тоже время частота развития послеоперационных осложнений в наблюдениях, где перитонизация не проводилась, не выше, чем при наложении швов на брюшину [34]. При применении других методик зашивания разреза на матке, то есть при наложении многорядных стягивающих швов, нарушаются условия кровоснабжения травмированных тканей, что способствует их ишемии и активации на этом фоне анаэробной микрофлоры [10]. Но имеются исследования, в которых отражено, что хорошая перитонизация раны на матке создает благоприятные условия для заживления, формирования полноценного рубца и создания полной герметизации матки, что и является целью рационального хирургического вмешательства [13].

Ведение пациенток после операции кесарева сечения в послеоперационном периоде, по мнению практически всех авторов, должно быть активным: ранее вставание, в первые 12 часов после окончания операции, минимальное назначение наркотических и других медикаментозных средств, выписка из стационара на 4–6 сутки [2, 5, 9, 16, 21, 27].

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, на основании проведенного обзора литературы, можно утверждать, что на сегодняшний день нет надежных критериев прогнозирования осложнений, связанных с операцией кесарева сечения. Вместе с тем, разработана цепь последовательных действий как на амбулаторном этапе, так и на уровне акушерских стационаров, способствующих снижению частоты гнойно-септических заболеваний.

2. Большое значение имеют планирование семьи, предгравидарная подготовка, включающие санацию очагов инфекции в организме будущей матери, особенно в урогенитальной системе, рациональное ведение беременности и родов, маршрутизация, выполнение операции кесарева сечения преимущественно в плановом порядке

в стационарах 2–3 уровней, в зависимости от степени риска. Предоперационная профилактика гнойно-септических осложнений должна включать комплекс мероприятий, направленных на санацию очагов инфекции, нормализацию pH и биоценоза влагалища, однократное введение антибиотика за 30 минут до начала операции или после пережатия пуповины.

3. Наложение швов на матку должно производиться дифференцированно, в зависимости от конкретной ситуации, с соблюдением принципа полной герметизации органа. Ведение пациенток в послеоперационном периоде должно быть активным.

4. Исследования проблемы снижения гнойно-септических заболеваний после операции кесарева сечения весьма многочисленны, носят иногда противоречивый характер, что диктует необходимость продолжения исследовательских работ по данной проблеме.

**Конфликт интересов.** Авторы информируют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахледиани К.Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(2):53–58.
2. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В.Ю., Сельков С.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Современная стратегия абдоминального родоразрешения. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;63(5):4–13.
3. Перцева Г.М., Борщева А.А., Иванова Н.Б., Герасюта Т.П., Мирошникова Э.М. Место операции кесарева сечения в современном акушерстве. Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя»; Июнь 25–27, 2014; Геленджик. Доступно по: [http://mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/tez\\_mdr14.pdf](http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_mdr14.pdf). Ссылка активна на 06.02.2017.
4. Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Чернышев А.К., Ковалева Ю.А., Корнеев Д.В., Шамина И.В. Прогнозирование инфекционного риска и способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц инфекционного риска. Акушерство и гинекология. 2014;5:37–42.
5. Кан Н.Е., Балушкина А.А., Вересова А.А., Закревская И.В., Тютюнник В.Л. Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальном родоразрешении. Медицинский совет. 2014;9:96–99.
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. Профилактика септических осложнений в акушерстве: рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации

здравоохранения 2015 г. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(3):79–84.

7. Всемирная организация здравоохранения. Материнская смертность. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/>. Ссылка активна на 12.02.2017.

8. Кудеменова С.Б., Мустафина А.А., Алексеева Т.А., Мустафина Г.Г. Патогенетические особенности профилактики гнойно-септических осложнений в акушерстве и гинекологии. Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого. 2015;2(85):130–132.

9. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. Под ред. Савельевой Г.М., Серова В.Н., Сухих Г.Т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

10. Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Басин Б.Л., Лазарева Л.И., Барабанчик И.А., Чуловский Ю.И. Микробиологическое изучение послеродовых осложнений у беременных группы инфекционного риска. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2013;11(1):162–165.

11. Lara C.P. Vaginal Microbes May Be Transferred After Cesarean Delivery. Medscape Medical News. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/858185/>. Accessed February 3, 2017.

12. Коротких И.Н., Ходасевич Э.В., Самодай В.Н., Бригадирова В.Ю. Обоснование использования отдельных немедикаментозных факторов для профилактики осложнений после кесарева сечения. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(2–1)(62):96–99.

13. Рыжков В.В., Деревянко Т.И., Анташян Г.Г., Колтунов Е.Н., Контлокова О.Р., Рыжкова Э.В., Альмова И.К. Клинико-морфологические аспекты острых воспалительных заболеваний матки и ее придатков. Таврический медико-биологический вестник. 2016;19(2):131–135.

14. Радзинский В.Е., Голикова Т.П., Галина Т.В., Златовратская Т.В., Ермолова Н.П., Гагаев Ч.Г., Горгидзе А.О., Карпова Е.В. Особенности послеродовых гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) и подходы к формированию групп риска в современных условиях. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2008;1:5–11.

15. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2016;(6):CD011876. doi: 10.1002/14651858.CD011876.pub2.

16. Petrikovsky V., Ruggiero R., Medvedeva P., Kozlov I. Cesarean Section in 21 st Century. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(1):78–82.

17. Балушкина А.А., Тютюнник В.Л., Шифман Е.М. Целесообразность антибиотикопрофи-

лактики при операции кесарева сечения у беременных с низким инфекционным риском. Акушерство и гинекология. 2012;6:52–57.

18. Балушкина А.А., Шифман Е.М., Ушкалова Е.А., Тютюнник В.Л. Современные представления о периоперационной антибиотикопрофилактике при абдоминальном родоразрешении. Фарматека. 2011;6:18–23.

19. Чурганова А.А., Буданов П.В., Бахтияров К.Р., Мусаева З.М. Современная профилактика гнойно-септических осложнений операции кесарева сечения. Эффективная фармакотерапия. 2015;36:16–19.

20. Pinto-Lopes R., Sousa-Pinto B., Azevedo L.F. Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017;124(4):595–605. doi: 10.1111/1471-0528.14373. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.14373/abstract/>. Accessed February 24, 2017.

21. Phyllips Diana. Infection prophylaxis compliance poor in Cesarean deliveries. Medscape Medical News. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/828046/>. Accessed February 9, 2017.

22. Khlifi A., Kouira M., Bannour I., Hachani F., Kehila M., Ferhi F., Bouslama A., Ben Jazia K., Fekih M., Khairi H. [What's the optimal time of cesarean section antibiotic prophylaxis, before skin incision or after umbilical cord clamping? A prospective randomized study]. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2016;45(9):1133–1143. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.03.004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212612/>. Accessed February 19, 2017.

23. Балушкина А.А., Тютюнник В.Л. Антимикробная профилактика инфекционных осложнений кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):59–64.

24. Балушкина А.А., Закревская И.В., Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц. Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; Сентябрь 23–26, 2014; Москва. Доступно по: [http://mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/tez\\_md14.pdf](http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_md14.pdf). Ссылка активна на 03.02.2017.

25. Zhang C., Zhang L., Liu X., Zhang L., Zeng Z., Li L., Liu G., Jiang H. Timing of antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery: a multicenter randomized controlled trial and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(7):e0129434. doi: 10.1371/journal.pone.0129434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148063>. Accessed February 06, 2017.

26. Lamont R.F., Sobel J.D., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Kim S.K., Ulbjerg N., Romero R. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. BJOG. 2011;118(2):193–201. doi: 10.1111/j.1471-

0528.2010.02729.x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059069/>. Accessed February 01, 2017.

27. Газазян М.Г., Аджиева Д.Н. Альтернативное ведение интраоперационного периода при кесаревом сечении. Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»; Сентябрь 22–25, 2015; Москва. Доступно по: [28. Swank M.L., Wing D.A., Nicolau D.P., McNulty J.A. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. \*Am. J. Obstet. Gynecol.\* 2015;213\(3\):415.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003059>. Accessed February 21, 2017.](https://docviewer.yandex.ru/view/0/?*=DgEI5fcPrDLPWmgHww%2Bfy50wjXB7InVyбCI6InlhLWRpc2stcHVibGJiOi8vU0ZSRHE1RE1wQWVleC9ZdDhScGlnNVNCcVRKYjc3MVdGVisyU2V6RHVLaTkrOEVNZHZ1RF00OW9CS0JBVWNNS3EvSjZicG1SeU9Kb25UM1ZvWG5EYwс9PSiInRpdGxIjoidGV6X21kMTUucGRmIiwidWlkIjoiMCIsInl1IjoiOTIxNzcwNTczMTQ5NDE4NTM3OSIsIm5vaWZyYW1lIjpmYWxzZSwidHMiOjE0OTUzNTMyNjg2MDd9. Ссылка активна на 08.02.2017.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

29. Young O.M., Shaik I.H., Twedt R., Binstock A., Althouse A.D., Venkataramanan R., Simhan H.N., Wiesenfeld H.C., Caritis S.N. Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(4):541.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103528/>. Accessed February 21, 2017.

30. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Comparing different types of antibiotics given routinely to women at caesarean section to prevent infections. Available at: [http://www.cochrane.org/CD008726/PREG\\_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-atcaesarean-section-to-prevent-infections/](http://www.cochrane.org/CD008726/PREG_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-atcaesarean-section-to-prevent-infections/). Accessed February 01, 2017.

31. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Мальбахова Е.Т. Антимикробная профилактика осложнений кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(4):85–89.

32. Серов В.Н., Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Тютюнник В.Л. Кесарево сечение: показания, методы обезболивания, хирургическая техника: клинические рекомендации. 2014. Доступно по: [http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva\\_secheniya\\_2014.pdf](http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva_secheniya_2014.pdf). Ссылка активна на 01.02.2017.

33. Семенов Г.М., Петришин В.Л., Ковшова М.В. Хирургический шов. 3-е изд. СПб.: Питер; 2015.

34. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Сухих Н.В. Современная практика операции кесарево сечение за рубежом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;23(18):12–18.

## REFERENCES

1. Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Akhlediani K.N. Results of operative obstetrical activity in modern obstetricse. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2015;64(2):53–58. (In Russ).

2. Ailamazyan E.K., Kuzminykh T.U., Andreeva V.Y., Selkov S.A., Tral T.G., Tolibova G.H. Modern strategy of abdominal delivery. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2014;63(5):4–13. (In Russ).

3. Perceva G.M., Borshheva A.A., Ivanova N.B., Gerasjuta T.P., Miroshnikova Je.M. Mesto operacii kesareva sechenija v sovremennom akusherstve. *Materialy VII regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»; Ijun»* 25–27, 2014; *Gelendzhik. M.; 2014.* Dostupno po: [http://mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/tez\\_mdr14.pdf](http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_mdr14.pdf). Ssylka aktivna na 06.02.2017. (In Russ).

4. Tirskaia Ju.I., Barinov S.V., Dolgikh T.I., P'yanova L.G., Chernyshev A.K., Kovaleva Ju.A., Korneev D.V., Shamina I.V. The prediction of an infection risk and the way to prevent postpartum endometritis in puerperas at risk for infections. *Akusherstvo i ginekologija.* 2014;5:37–42. (In Russ).

5. Kan N.E., Balushkina A.A., Veresova A.A., Zakrevskaya I.V., Tyutyunnik V.L. Prevention of postoperative complications in abdominal delivery. *Medicinskij sovet.* 2014;9:96–99. (In Russ).

6. Belokrinskaya T.E., Frolova N.I. Prevention of septic complications in obstetrics: The guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation and the World Health Organization 2015. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2016;16(3):79–84. (In Russ).

7. Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya. *Materinskaja smertnost'. Informacionnyj bjulleten'. Nojabr' 2016.* Dostupno po: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/>. Ssylka aktivna na 12.02.2017. (In Russ).

8. Kudekenova S.B., Mustafina A.A., Alekseeva T.A., Mustafina G.G. Pathogenetic specifics of preventing purulent-septic complications in obstetrics and gynaecology. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Jaroslava Mudrogo.* 2015;2(85):130–132. (In Russ).

9. *Akusherstvo i ginekologija: klinicheskie rekomendacii.* Pod red. Savel'evoj G.M., Serova V.N., Suhij G.T. M.: GJeOTAR-Media; 2015. (In Russ).

10. Tirskaia Yu.I., Barinov S.V., Dolgikh T.I., Basin B.L., Lazareva L.I., Barabanchik I.A., Chulovskij Yu.I. Study of microbiology of postnatal complications at pregnant women of group of infectious risk. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina* 2013;11(1):162–165. (In Russ).

11. Lara C.P. Vaginal Microbes May Be Transferred After Cesarean Delivery. *Medscape Medical News.* Available at: <http://www.medscape.com>.

com/viewarticle/858185/. Accessed February 3, 2017.

12. Korotkikh I.N., Khodasevich E.V., Samodaj V.N., Brigadirova V.U. The basis for using certain drug-free factors in order to prevent complications after caesarian operations. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013;16(2-1)(62):96-99. (In Russ).

13. Ryzhkov V.V., Derevyanko T.I., Antashyan G.G., Koltunov E.N., Kontlova O.R., Ryzhkova E.V., Al'mova I.K. Clinico-morphological aspects of acute inflammatory diseases of uterus and adnexa. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2016;19(2):131-135. (In Russ).

14. Radzinskiy V.E., Golikova T.P., Galina T.V., Zlatovratskaya T.V., Ermolova N.P., Gagaev Ch.G., Gorgidze A.O., Karpova T.V. The characteristics of purulent-septic diseases in postnatal period. Formation of risk groups in modern conditions. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina*. 2008;1:5-11. (In Russ).

15. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016;(6):CD011876. doi: 10.1002/14651858.CD011876.pub2.

16. Petrikovsky B., Ruggiero R., Medvedeva P., Kozlov I. Cesarean Section in 21 st Century. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14(1):78-82.

17. Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Shifman E.M. The expediency of antibiotic prophylaxis during cesarean section in pregnant women at low risk for infection. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012;6:52-57. (In Russ).

18. Balushkina A.A., Schifman Ye.M., Ushkalo Ya.A., Tyutyunnik V.L. Modern concepts of perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery. *Farmateka*. 2011;6:18-23. (In Russ).

19. Churganova A.A., Budanov P.V., Bakhtiyarov K.R., Musayev Z.M. Modern prophylaxis of postcesarean purulent-septic complications. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2015;36:16-19. (In Russ).

20. Pinto-Lopes R., Sousa-Pinto B., Azevedo L.F. Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(4):595-605. doi: 10.1111/1471-0528.14373. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.14373/abstract/>. Accessed February 24, 2017.

21. Phyllips Diana. Infection prophylaxis compliance poor in Cesarean deliveries. *Medscape Medical News*. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/828046/>. Accessed February 9, 2017.

22. Khlifi A., Kouira M., Bannour I., Hachani F., Kehila M., Ferhi F., Bouslama A., Ben Jazia K.,

Fekih M., Khairi H. [What's the optimal time of cesarean section antibiotic prophylaxis, before skin incision or after umbilical cord clamping? A prospective randomized study]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016;45(9):1133-1143. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.03.004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212612/>. Accessed February 19, 2017.

23. Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L. Antimicrobial prevention of infectious complications of caesarean section. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011;10(6):59-64. (In Russ).

24. Balushkina A.A., Zakrevskaja I.V., Kan N.E., Donnikov A.E., Tjutjunnik V.L. Profilaktika gnojno-vospalitel'nyh zabojevanij u rodil'nic. *Materialy XV Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»; Sentjabr» 23-26, 2014; Moskva*. Dostupno po: [http://mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/tez\\_md14.pdf](http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_md14.pdf). Ssylka aktivna na 03.02.2017. (In Russ).

25. Zhang C., Zhang L., Liu X., Zhang L., Zeng Z., Li L., Liu G., Jiang H. Timing of antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery: a multicenter randomized controlled trial and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129434. doi: 10.1371/journal.pone.0129434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148063>. Accessed February 06, 2017.

26. Lamont R.F., Sobel J.D., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Kim S.K., Uldbjerg N., Romero R. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. *BJOG*. 2011;118(2):193-201. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02729.x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059069/>. Accessed February 01, 2017.

27. Gazazjan M.G., Adzhieva D.N. Al'ternativnoe vedenie intraoperacionnogo perioda pri kesarevom sechenii. *Materialy XVI Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»; Sentjabr» 22-25, 2015; Moskva*. Dostupno po: [https://docviewer.yandex.ru/view/0/?\\*=DgEI5fcPrDLPWmgHww%2Bfy50wjXB7InVybiCI6InlhLWRpc2stcHVibGljOi8vU0ZSRHE1RE1wQWVleC9ZdDhScGlnNVNCCcVRKYjc3MVdGVisyU2V6RHVLaTkrOEVNZHZ1RFR0OW9CS0JBVWNNS3EvSjZicG1SeU9Kb25UM1ZvWG5EYWc9PSIsInRpdGxlljoi dGV6X21kMTUucGRmIiwidWlkIjoiMCIslml1IjoiOTIxNzZwNTczMTQ5NDE4NTM3OSIsIm5vaWZyYW11IjpmYWxzZSwidHMiOjE0OTUzNTMyNjg2MDd9](https://docviewer.yandex.ru/view/0/?*=DgEI5fcPrDLPWmgHww%2Bfy50wjXB7InVybiCI6InlhLWRpc2stcHVibGljOi8vU0ZSRHE1RE1wQWVleC9ZdDhScGlnNVNCCcVRKYjc3MVdGVisyU2V6RHVLaTkrOEVNZHZ1RFR0OW9CS0JBVWNNS3EvSjZicG1SeU9Kb25UM1ZvWG5EYWc9PSIsInRpdGxlljoi dGV6X21kMTUucGRmIiwidWlkIjoiMCIslml1IjoiOTIxNzZwNTczMTQ5NDE4NTM3OSIsIm5vaWZyYW11IjpmYWxzZSwidHMiOjE0OTUzNTMyNjg2MDd9). Ssylka aktivna na 08.02.2017. (In Russ).

28. Swank M.L., Wing D.A., Nicolau D.P., McNulty J.A. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(3):415.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003059>. Accessed February 21, 2017.

29. Young O.M., Shaik I.H., Twedt R., Binstock A., Althouse A.D., Venkataramanan R., Simhan H.N.,

- Wiesenfeld H.C., Caritis S.N. Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(4):541.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103528/>. Accessed February 21, 2017.
30. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Comparing different types of antibiotics given routinely to women at caesarean section to prevent infections. Available at: [http://www.cochrane.org/CD008726/PREG\\_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-atcaesarean-section-to-prevent-infections/](http://www.cochrane.org/CD008726/PREG_comparing-different-types-of-antibiotics-given-routinely-to-women-atcaesarean-section-to-prevent-infections/). Accessed February 01, 2017.
31. Baev O.R., Vasil'chenko O.N., Mal'bahova E.T. Antimicrobial prophylaxis in caesarean section. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2011;10(4):85–89. (In Russ).
32. Serov V.N., Shmakov R.G., Baev O.R., Tjutjunnik V.L. Kesarevo sechenie: pokazanija, metody obezbolivanija, hirurgicheskaja tehnika: klinicheskie rekomendacii. 2014. Dostupno po: [http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva\\_cecheniya\\_2014.pdf](http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva_cecheniya_2014.pdf). Ssylka aktivna na 01.02.2017. (In Russ).
33. Semenov G.M., Petrishin V.L., Kovshova M.V. *Hirurgicheskij shov.* 3-e izd. SPb.: Piter; 2015. (In Russ).
34. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Bulgakova E.V., Sukhikh N.V. The contemporary practice of cesarean section abroad. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija.* 2013;23(18):12–18. (In Russ).

**Статьи присылать по адресу:**

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7,  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского,  
научный отдел, редакция журнала  
«Таврический медико-биологический вестник».  
Телефоны: (3652) 554-916; 554-945

Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 23,02.  
Тираж 200 экз. Заказ № 12.

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

Языки издания: русский, английский, украинский.  
Сфера распространения – общегосударственная.  
Internet: <http://www.ma.cfuv.ru>