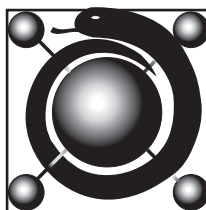


ISSN 2070-8092



ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK



Выпуск 2

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

Том 21

Volume 21

№ 2

2018

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 21

№ 2

Volume 21

2018

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 07.12.2015 по группам
специальностей 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 № 5 от 31.05.2018)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора

И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь

М. А. Плотникова

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Клярская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, А. Б. Хайтович, Т. А. Чеботарева,
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, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Бабич Т. Ю., Садовая Е. В., Юрченко Е. Ю., Сулейманова С. Р. ОЦЕНКА ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	8
Babich T. Y., Sadovaya E. V., Yurchenko E. Y., Suleymanova S. R. EVALUATION OF PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF WOMEN WITH CERVICAL INCOMPETENCE AND RISK OF PRETERM BIRTH.....	8
Белоконева Т. С., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Агафонова О. В. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЁ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	14
Belokoneva T. S., Tezikov Y. V., Lipatov I. S., Agafonova O. V. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PREGNANCY AND ITS OUTCOMES IN WOMEN WITH HIV INFECTION	14
Денисова Т. Г., Денисов М. С., Герасимова Л. И., Левицкая Л. М. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК.....	20
Denisova T. G., Denisov M. S., Gerasimova L. I., Levitskaya L. M. MEDICAL-BIOLOGICAL FACTORS OF THE RISK VIOLATIONS OF MENSTRUAL FUNCTION IN FEMALE STUDENTS	20
Дубровина С. О., Берлим Ю. Д., Красильникова Л. В., Чирский В. С., Арешян К. А., Гимбут В. С., Лебеденко Е. Ю., Михельсон А. А., Циркунова Н. С. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ ВО ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	26
Dubrovina S. O., Berlim Y. D., Krasil'nikova L. V., Chirsky V. S., Areshyan K. A., Gimbut V. S., Lebedenko E. Y., Mihel'son A. A., Cirkunova N. S. PREDICTION OF RECURRENCE OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS DURING PRIMARY SURGICAL INTERVENTIONS.....	26
Ершова Е. Г., Гальченко А. И., Брусенцов И. Г., Абраменко Н. А. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ: РОЛЬ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	31
Yershova Ye. G., Galchenko A. I., Brusentsov I. G., Abramenko N. A. REGIONAL PECULIARITIES OF MATERNAL MORTALITY DYNAMICS: ROLE OF TELEMEDICAL TECHNOLOGIES	31
Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Косолапова Н. В., Гадирли Г. Н., Амосова С. А. ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ	35
Ivanov I. I., Lyashenko E. N., Kosolapova N. V., Gadirli G. N., Amosova S. A. INFLUENCE OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME ON PREGNANCY, LABOR AND CONDITION OF NEWBORN INFANT	35
Иванов И. И., Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А. ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕВУШЕК.....	40
Ivanov I. I., Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A. INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT ON THE SEXUAL DEVELOPMENT OF GIRLS-TEENAGERS.....	40

Иванов И. И., Черипко М. В., Прочан Е. Н., Косолапова Н. В. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СРАЩЕНИЙ МАЛЫХ ПОЛОВЫХ ГУБ У ДЕВОЧЕК	44
Ivanov I. I., Cheripko M. V., Prochan E. N., Kosolapova N. V. MODERN APPROACH TO TREATMENT OF LABIAL ADHESIONS IN GIRLS	44
Кадыков А. М., Черникина О. Г., Степанян Л. В. ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА	49
Kadykov A. M., Chernikina O. G., Stepanyan L. V. RESULT OF PRETERM BIRTH FOR MOTHER AND FETUS	49
Колесникова И. О., Сулима А. Н., Рыбалка А. Н., Литвинов В. В., Латышев О. С. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ	53
Kolesnikova I. O., Sulima A. N., Rybalka A. N., Litvinov V. V., Latyshev O. S. THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF IVF PROGRAMS AT ELDERLY WOMEN WITH POOR OVARIAN RESERVE	53
Костенко Е. В., Павлов Р. В. РЕЗУЛЬТАТЫ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ	57
Kostenko E. V., Pavlov R. V. RESULTS OF ENDOMETRIAL ABLATION DEPENDING ON THE METHOD OF PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	57
Курочка М. П., Волокитина Е. И. ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕНА РАЗЛИЧНЫЕ ИСХОДЫ СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ?	63
Kurochka M. P., Volokitina E. I. WHAT IS THE REASON FOR THE DIFFERENT OUTCOMES OF EXTREMELY PRETERM BIRTH?	63
Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И., Захарова Т. П., Овакимян М. А., Сафарян И. Р., Беляева Е. В. ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	70
Manukhin I. B., Gevorkyan M. A., Manukhina E. I., Zaharova T. P., Ovakimyan M. A., Safaryan I. R., Belyaeva E. V. PREVENTIVE MAINTENANCE OF MISCARRIAGE IN PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM ADRENAL ORIGIN AND NORMAL BODY WEIGHT	70
Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И., Захарова Т. П., Овакимян М. А., Сафарян И. Р. ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ ЯИЧНИКОВОГО И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	77
Manukhin I. B., Gevorkyan M. A., Manukhina E. I., Zaharova T. P., Ovakimyan M. A., Safaryan I. R. PREVENTIVE MAINTENANCE OF MISCARRIAGE IN PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM OVARIAN AND MIXED ORIGINS AND NORMAL BODY WEIGHT	77
Манухин И. Б., Манухина Е. И., Испас А. А., Керимова С. П. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	82
Manukhin I. B., Manukhina E. I., Ispas A. A., Kerimova S. P. EFFICACY OF PREECLAMPSIA THERAPY INCREASE IN OVERWEIGHT FEMALE PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM	82

Матвеева Е. А., Назаров С. Б., Иваненкова Ю. А., Харламова Н. В., Кузьменко Г. Н., Филькина О. М.	
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	89
Matveeva E. A., Nazarov S. B., Ivanenkova Yu. A., Kharlamova N. V., Kuzmenko G. N., Filkina O. M.	
CHARACTERISTICS OF ERYTHROCITARY INDICATORS IN EXTRIMLY PRETERM NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD	89
Остроменский В. В., Астапова М. К., Дикке Г. Б., Кучерявая Ю. Г., Перунова Д. Н., Антонов П. В.	
АРГОНОПЛАЗМЕННАЯ КОАГУЛЯЦИЯ ИЛИ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА: КАК ЭФФЕКТИВНЕЙ ВОССТАНОВИТЬ МЫШЦУ МАТКИ?	94
Ostromensky V. V., Astapova M. K., Dikke G. B., Kucheryavaya Yu. G., Perunova D. N., Antonov P. V.	
ARGON PLASMA COAGULATION VS HYALURONIC ACID: HOW CAN EFFECTIVE RESTORE UTERINE MUSCLE?	94
Остроменский В. В., Кучерявая Ю. Г., Дикке Г. Б., Астапова М. К., Енукашвили Н. И., Антонов П. В., Онинцев И. Е.	
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ – ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВИТЬ МИОМЕТРИЙ	99
Ostromensky V. V., Kucheryavaya Yu. G., Dikke G. B., Astapova M. K., Enukashvili N. I., Antonov P. V., Onincev I. E.	
MESENCHYMAL STEM CELLS – OPPORTUNITY TO RESTORE MYOMETRIUM.....	99
Петрова О. П., Романенко Н. М., Курина И. Я.	
ПЕРЕХОДНАЯ ЗОНА ТРУБНЫХ УГЛОВ МАТКИ КАК ПРЕДИКТОР СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ФОРМИРОВАНИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ	106
Petrova O. P., Romanenko N. M., Kurina I. Ya.	
THE TRANSITION ZONE OF TUBAL ANGLES OF UTERUS AS A PREDICTOR OF THE SIGNALING PATHWAY IN THE FORMATION OF INTRAUTERINE ORGANIC PATHOLOGY	106
Плескач Е. С., Романенко Н. М.	
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ЭНТЕРОПАТИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ «СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА»: ФАКТ ИЛИ ФАНТАЗИЯ?	111
Pleskach E. S., Romanenko N. M.	
HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ENTEROPATHY IN THE PATHOGENESIS OF «FETAL LOSS SYNDROME»: A FACT OR A FANTASY?	111
Попова И. Г., Ситникова О. Г., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Клычева М. М., Харламова Н. В., Фисюк Ю. А., Абрамова И. В.	
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОВОДОРОДА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ	117
Popova I. G., Sitnikova O. G., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M., Kharlamova N. V., Fisiuk Iu. A., Abramova I. V.	
THE STUDY OF CONTENT HYDROGEN SULFIDE IN CORD BLOOD FOR PREDICTION OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN THE NEWBORN INFANTS	117
Романовский А. Н., Михайлов А. В.	
ФЕТОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ.....	120
Romanovsky A. N., Mikhailov A. V.	
FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES IN MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCY, COMPLICATED BY TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME	120

Садыкова Г. К.	
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕРВИКОМЕТРИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	126
Sadykova G. K.	
EVALUATION OF EFFICIENCY OF CERVICOMETRY IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY.....	126
Самсонова Т. В., Николаева С. В., Назаров С. Б.	
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	131
Samsonova T. V., Nikolaeva S. V., Nazarov S. B.	
PREDICTION OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN IN THEIR FIRST YEAR OF LIFE	131
Степанян Л. В., Цуригова З. А., Кимаева А. Х., Синчихин С. П.	
ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И В КЛИМАКТЕРИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ.....	135
Stepanyan L. V., Tsurigova Z. A., Kimaeva A. H., Sinchikhin S. P.	
TREATMENT FOR BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN WITH REPEATED LOSS OF PREGNANCY AND IN MENOPAUSE WITH THE USE OF PELOIDOTHERAPY.....	135
Сулима А. Н., Вороная В. В., Рыбалка А. Н.	
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧНЫХ ИМПЛАНТАЦИЙ В ПРОТОКОЛАХ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА	140
Sulima A. N., Voronaya V. V., Rybalka A. N.	
ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR REPEATED IMPLANTATION FAILURE IN THE PROTOCOLS OF FROZEN EMBRYOS TRANSFER.....	140
Шмидт А. А., Джигкаев М. А., Харкевич О. Н.	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОК МЛАДШИХ И СТАРШИХ КУРСОВ	144
Shmidt A. A., Dzhigkaev M. A., Kharkevich O. N.	
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH AND CONTRACEPTIVE BEHAVIOR AMONG STUDENTS OF YOUNGER AND OLDER AGE GROUPS.....	144

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р.	
ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ КАРЦИНОМА У ПАЦИЕНТКИ С АТИПИЧНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКА	153
Kalinkina O. B., Tezikov Y. V., Lipatov I. S., Aravina O. R.	
ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA COEXISTING ATYPICAL OVARIAN ENDOMETRIOSIS	153
Литвинов В. В., Сулима А. Н., Маклыгина Ю. Ю., Гукасян М. Г., Харитонов М. А., Ермилова И. Ю., Клепиков А. А.	
БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ГЛОБОЗОСПЕРМИИ (ТИП 1) У МУЖА В ПРОГРАММЕ ИНТРАПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ИНЪЕКЦИИ «МОРФОЛОГИЧЕСКИ» НОРМАЛЬНОГО СПЕРМАТОЗОИДА С АКТИВАЦИЕЙ ООЦИТОВ Ca^{2+} -ИОНОФОРМ A23187	157
Litvinov V. V., Sulima A. N., Maklygina Y. Y., Gukasyan M. G., Kharitonova M. A., Ermilova I. Y., Klepukov A. A.	
PREGNANCY AND LABOR IN CASE OF THE HUSBAND TOTAL GLOBOZOOSPERMIA (TYPE 1) AT THE INTRACYTOPLASMIC MORPHOLOGICALLY SELECTED SPERM INJECTION PROGRAM WITH ACTIVATION OF OOCYTES BY Ca^{2+} -IONOPHORE A23187	157

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Коваль М. В., Обоскалова Т. А. ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА МИОМУ МАТКИ	165
Koval M. V., Oboskalova T. A. INFLUENCE OF MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY ON UTERINE MYOMA IN POSTMENOPAUSE.....	165
Кондратюк Д. В., Рыбалка А. Н., Шлапак И. М., Сулима А. Н. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК	174
Kondratyuk D. V., Rybalka A. N., Shlapak I. M., Sulima A. N. ETIOPATHOGENESIS AND PREVENTION OF PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES	174
Манухин И. Б., Крапошина Т. П., Манухина Е. И., Керимова С. П., Испас А. А. НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ	182
Manukhin I. B., Kraposhina T. P., Manukhina E. I., Kerimova S. P., Ispas A. A. UNDEVELOPED PREGNANCY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, TREATMENT	182
Михайлов А. В., Романовский А. Н., Кузнецов А. А., Каштанова Т. А., Шлыкова А. В., Кянксеп И. В., Мовчан В. Е. ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КООГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОМ ТРАНСФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ	189
Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Kuznetsov A. A., Kashtanova T. A., Shlykova A. V., Kyanksep I. V., Movchan V. E. THE MAIN COMPLICATIONS OF FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES IN TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME	189
Михайлов А. В., Романовский А. Н., Кузнецов А. А., Каштанова Т. А., Шлыкова А. В., Кянксеп И. В. СИНДРОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ	195
Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Kuznetsov A. A., Kashtanova T. A., Shlykova A. V., Kyanksep I. V. PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC PRINCIPLES OF TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION	195
Михельсон А. Ф., Феоктистова Т. Е., Лебеденко Е. Ю., Остапенко А. В., Магомедова У. М. ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	202
Mikhelson A. F., Feoktistova T. E., Lebedenko E. Y., Ostapenko A. V., Magomedova U. M. THE GENITAL PROLAPSE (REVIEW)	202
Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	207
Petrov Yu. A., Blesmanovich A. E., Alekhina A. G. PREMATURE OVARIAN FAILURE (LITERATURE REVIEW).....	207

Рыжков В. В., Хажбиев А. А.	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕХНОЛОГИИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА МАТКИ	213
Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A.	
COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE TECHNOLOGY OF CESAREAN SECTION UNDER VARIOUS METHODS OF RECONSTRUCTION OF UTERINE SEGMENT TISSUES	213

УДК 618.146-055.26+616.89-008.48

ОЦЕНКА ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Бабич Т. Ю.^{1,2}, Садовая Е. В.², Юрченко Е. Ю.², Сулейманова С. Р.¹¹Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;²Перинатальный центр ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», 295026, ул. Киевская, 69, Симферополь, Россия;**Для корреспонденции:** Бабич Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: 7047715@mail.ru**For correspondence:** Tatyana Y. Babich, MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty Post-diploma Education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: 7047715@mail.ru

Information about authors:

Babich T. Y., <http://orcid.org/0000-0003-3274-0698>**Cadovaya E. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-7877-452X>**Yurchenko E. Y.**, <https://orcid.org/0000-0002-4542-1728>**Suleymanova S. R.**, <https://orcid.org/0000-0002-9902-7726>

РЕЗЮМЕ

У беременных с угрозой преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточностью оценены особенности уровня тревожности, у родильниц, родивших недоношенных детей – особенности уровня тревожности и депрессивной симптоматики.

Уровень личностной тревожности у беременных с угрозой преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточностью не отличается от уровня женщин с нормально протекающей беременностью, а уровень ситуативной тревожности статистически значимо повышенный (47 (38; 56) против 40 (36; 45) баллов, $U=5212$, $Z=4,2$, $p<0,001$). У женщин с угрозой прерывания по сравнению с женщинами с физиологическим течением гестации увеличивается риск высокой ситуативной тревожности (ОР 2,65; 95 % ДИ 1,82–3,86).

У родильниц с различным сроком родоразрешения и течением беременности уровень личностной тревожности не отличается. Уровень ситуативной тревожности наиболее высокий у родильниц с преждевременными родами и беременностью, осложненной угрозой прерывания и истмико-цервикальной недостаточностью (52 (35; 57) против 41 (37; 49) балла у женщин со срочными родами и беременностью, осложненной угрозой, $U=1478$, $Z=2,0$, $p=0,050$, и против 39 (36; 43) баллов у женщин со срочными родами и нормальным течением беременности, $U=2144$, $Z=3,8$, $p<0,001$). У женщин, роды которых завершились преждевременно, статистически значимо чаще имеет место высокий уровень тревожности и низкий уровень ситуативной тревожности, который может свидетельствовать о депрессивном состоянии женщины.

Тестирование родильниц с помощью Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии свидетельствует о том, что у 25,9 % женщин, родивших недоношенных детей, существует большая вероятность наличия депрессии, что чаще, чем у женщин, родивших доношенных новорожденных.

Ключевые слова: беременность; роды; истмико-цервикальная недостаточность; угроза преждевременных родов; уровень тревожности; послеродовая депрессия.

EVALUATION OF PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF WOMEN WITH CERVICAL INCOMPETENCE AND RISK OF PRETERM BIRTH

Babich T. Y.^{1,2}, Sadovaya E. V.², Yurchenko E. Y.², Suleymanova S. R.¹¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia²Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Simferopol, Russia

SUMMARY

The features level of anxiety disorders are estimated in pregnant women with threat of preterm birth and cervical incompetence, and the features level of anxiety disorders and depression symptoms are estimated in women who have given birth to premature baby.

The level of anxiety disorders doesn't differ in pregnant women with threat of premature birth and cervical incompetence from the women with normal course of pregnancy, and the level of situational anxiety disorders is statistically significantly increased (47 (38; 56) versus 40 (36; 45) points, $U=5212$, $Z=4,2$, $p<0,001$). The risk of high situational anxiety disorders is enlarged in women with threat of premature birth in comparison with women with a physiological course of gestation (OR 2,65; 95 % CI 1,82–3,86).

The level of personal anxiety disorders doesn't differ in puerperas with various term of delivery and different course of pregnancy. The level of situational anxiety disorders is highest in puerperas with premature births and

pregnancy is complicated by the threat of premature birth and ischemic-cervical insufficiency (52 (35; 57) points versus 41 (37; 49) points in women with term labor and pregnancy is complicated by threat of premature birth, $U=1478$, $Z=2,0$, $p=0,050$ and versus 39 (36; 43) points in women with term labor and the normal course of pregnancy, $U=2144$, $Z=3,8$, $p<0,001$). The high level of anxiety disorders and low level of situational anxiety disorders, which can testify to a depression condition of the woman, takes place statistically significantly more often in women with preterm labor.

Testing of puerperas by Edinburgh's scale of puerperal depression disorders demonstrates that 25,9 % of the women who have given birth to premature baby have high probability of depression more often than in women who have given term newborns.

Key words: pregnancy; childbirth; cervical incompetence; threatened preterm birth; level of anxiety; postpartum depression.

Психоэмоциональное равновесие женщины в период беременности и во время родов является одним из необходимых условий их нормального течения [1]. Известно, что эмоциональное напряжение может оказывать влияние на течение беременности и родов, изменять функциональное состояние вегетативной нервной системы женщины [1–3]. Существует мнение, что во время беременности у женщин повышается тревожность и страх перед родами, иными словами, имеют место признаки хронического стресса [4; 5].

Роль дисфункций психоэмоциональной сферы в патогенезе различных заболеваний становится все более очевидной. Многие заболевания, осложняющие течение беременности, прямо или косвенно связаны с дезадаптацией центральной нервной системы [6]. Обсуждаются проблемы участия изменений психоэмоционального статуса и развития депрессий в генезе невынашивания беременности [3; 7–10].

Цель исследования – оценить психоэмоциональное состояние женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и угрозой преждевременных родов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе Перинатального центра ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» (Симферополь) в период с января по октябрь 2017 года. У 123 женщин в сроке гестации от 26 до 32 недель зарегистрировано наличие ИЦН (МКБ 10: О34.3) и угрозы преждевременных родов. После родов этих женщин распределили на две подгруппы – 54 родильницы, у которых произошли преждевременные роды, и 69 – у которых роды были срочными. Для сравнения отобрали 123 женщины с нормально протекающей беременностью. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень тревожности женщин во время беременности и после родов оценивали по тесту Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина. В зависимости от подсчитанных баллов теста для индивидуальной оценки используют следующую структуру уровней тревожности – низкая (до 30 баллов), умеренная (31–44 балла), высокая (45 и более баллов).

Также проведено тестирование родильниц с помощью Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии, представляющей простой и достоверный скрининг-тест, состоящей из десяти утверждений, для выявления женщин с послеродовой депрессией.

Обработку цифровых данных проводили с использованием программного комплекса SPSS Statistics 22.0. Так как количественные переменные не соответствовали нормальному распределению (критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка), они были представлены медианой (Me) и межквартильной широтой – 25 и 75 процентилями (25; 75 %). Сравнение показателей между группами осуществляли с помощью непараметрического критерия U Манна – Уитни. Для сравнения количественных данных трех групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, при обнаружении разницы осуществляли попарное сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью анализа таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критическое значение χ^2 зависело от степеней свободы, в тексте приведено в скобках. Для четырехпольных таблиц (для 1 степени свободы) использовали поправку Йейтса. Рассчитывали относительный риск (ОР) и 95 %-й доверительный интервал к этой величине (95 % ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень личностной тревожности у беременных с ИЦН и угрозой преждевременных родов составил 42 (37; 45) балла. Средний уровень ситуативной тревожности у беременных с угрозой прерывания был статистически значимо выше, чем при физиологически протекающей беременности (47 (38; 56) против 40 (36; 45) баллов, $U=5212$, $Z=4,2$, $p<0,001$).

Также отмечено, что при ИЦН и угрозе прерывания беременности медианные значения уровня ситуативной тревожности преобладали над личностными.

В структуре личностной тревожности в обеих группах преобладал умеренный уровень тревожности, реже – высокий уровень, еще реже – низкий. Статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Уровень тревожности женщин во время беременности

Уровень тревожности	ИЦН и угроза преждевременных родов (n=123)		Нормально протекающая беременность (n=123)		Сравнение групп
Личностная					$\chi^2(2)=0,992, p=0,609$
Низкая	12	9,8	9	7,3	
Умеренная	79	64,2	86	69,9	
Высокая	32	26,0	28	22,8	
Ситуативная					$\chi^2(2)=44,407, p<0,001$
Низкая	13	10,6	4	3,3	$\chi^2(1)=4,044, p=0,044$
Умеренная	41	33,3	93	75,6	$\chi^2(1)=42,634, p<0,001$
Высокая	69	56,1	26	21,1	$\chi^2(1)=30,251, p<0,001$

Несмотря на проведенные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на пролонгацию беременности, почти у половины женщин с ИЦН и угрозой прерывания произошли преждевременные роды (54 из 123). У 69 из 123 и у всех 123 женщин с нормально протекающей беременностью роды были срочными.

Далее мы сочли целесообразным оценить пси-

хоэмоциональное состояние женщин после родов в зависимости от исхода родов – срока родоразрешения.

Родильниц, у которых во время беременности имела место ИЦН и угроза преждевременных родов, распределили на две группы – у которых произошли преждевременные роды и у которых роды были срочными (табл. 2).

Таблица 2

Уровень тревожности женщин после родов

Уровень тревожности	1		2		3		Сравнение групп
	Преждевременные роды (ИЦН и угроза преждевременных родов) (n=54)		Срочные роды (ИЦН и угроза преждевременных родов) (n=69)		Срочные роды (нормально протекающая беременность) (n=123)		
Личностная							$\chi^2(4)=5,556, p=0,235$
Низкая	6	11,1	5	7,2	5	4,1	
Умеренная	33	61,1	47	68,1	94	76,4	
Высокая	15	27,8	17	24,6	24	19,5	
Ситуативная							$\chi^2(4)=62,145, p<0,001$
Низкая	9	16,7	3	4,3	5	4,1	$^{1-2}\chi^2(1)=3,916, p=0,048$ $^{1-3}\chi^2(1)=6,542, p=0,011$ $^{2-3}\chi^2(1)=0, p=1,000$
Умеренная	10	18,5	42	60,9	99	80,5	$^{1-2}\chi^2(1)=20,563, p<0,001$ $^{1-3}\chi^2(1)=58,319, p<0,001$ $^{2-3}\chi^2(1)=7,745, p=0,005$
Высокая	35	64,8	24	34,8	19	15,4	$^{1-2}\chi^2(1)=9,777, p=0,002$ $^{1-3}\chi^2(1)=40,841, p<0,001$ $^{2-3}\chi^2(1)=8,428, p=0,004$

Традиционно считается, что риск развития депрессивных расстройств максимален у женщин в послеродовой период. Данные тестиро-

вания родильниц с помощью Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота депрессивной симптоматики

Показатель	1		2		3		Сравнение групп
	Преждевременные роды (ИЦН и угроза преждевременных родов) (n=54)		Срочные роды (ИЦН и угроза преждевременных родов) (n=69)		Срочные роды (нормально протекающая беременность) (n=123)		
$\chi^2(4)=33,980, p<0,001$							
Наличие депрессивного расстройства минимально	12	22,2	39	56,5	85	69,1	$1-2, \chi^2(1)=13,304, p<0,001$ $1-3, \chi^2(1)=31,435, p<0,001$ $2-3, \chi^2(1)=2,535, p=0,111$
Необходимость повторного тестирования	28	51,9	22	31,9	27	22,0	$1-2, \chi^2(1)=4,213, p=0,040$ $1-3, \chi^2(1)=14,299, p<0,001$ $2-3, \chi^2(1)=1,802, p=0,180$
Большая вероятность наличия депрессии	14	25,9	8	11,6	11	8,9	$1-2, \chi^2(1)=3,317, p=0,069$ $1-3, \chi^2(1)=7,578, p=0,006$ $2-3, \chi^2(1)=0,115, p=0,735$

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень личностной тревожности, которая считается устойчивым состоянием и характеризуется склонностью человека воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, у беременных с ИЦН и угрозой преждевременных родов составил 42 (37; 45) балла, и хотя статистически значимой разницы с уровнем женщин с нормально протекающей беременностью не зарегистрировано, отмечена тенденция к его повышению (40 (35; 45) баллов, $U=6636, Z=1,7, p=0,096$).

Реактивная, или ситуативная, тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью и обусловлена событиями, происходящими в данный момент. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности. При этом существует оптимальный индивидуальный уровень «полезной тревоги». Так, средний уровень ситуативной тревожности у беременных с угрозой прерывания был статистически значимо выше, чем при физиологически протекающей беременности ($U=5212, Z=4,2, p<0,001$).

Анализируя ситуативную тревожность обследованных беременных, отмечена максимально значимая величина критерия χ^2 Пирсона ($p<0,001$). Дальнейшее сравнение показало, что при ИЦН и угрозе прерывания более половины женщин имели высокий уровень тревожности, что статистически

значимо чаще, чем при нормально протекающей беременности (табл. 1). Риск высокой ситуативной тревожности у женщин с угрозой преждевременных родов и ИЦН по сравнению с женщинами с физиологическим течением гестации увеличивается более чем вдвое (ОР 2,65; 95 % ДИ 1,82–3,86). Также следует указать, что статистически значимо чаще у женщин этой группы имела место низкая тревожность, которая характеризовала состояние женщины как депрессивное, неактивное, с низким уровнем мотиваций (ОР 3,25; 95 % ДИ 1,09–9,69).

У 44 % женщин с ИЦН и угрозой прерывания произошли преждевременные роды. Оценка их психоэмоционального состояния после родов показала зависимость от исхода родов и срока родоразрешения. Выяснено, что уровень личностной тревожности у родильниц с различным исходом родов и течением беременности не отличался от уровня женщин, роды у которых произошли преждевременно, во время беременности диагностированы угроза преждевременных родов и ИЦН – 42 (36; 47) балла; женщины с осложненной беременностью, которая завершилась срочными родами – 39 (34; 45) баллов; родильницы после физиологического течения беременности и срочных родов – 39 (35; 43) баллов; $\chi^2(2)=4,844, p=0,089$).

В то же время при статистической обработке данных отмечено различие между группами по уровню ситуативной тревожности ($\chi^2(2)=15,209, p<0,001$). Наиболее высокий уровень был у жен-

щин с преждевременным завершением беременности (52 (35; 57) против 41 (37; 49) балла у женщин со срочными родами и беременностью, осложненной ИЦН, $U=1478$, $Z=2,0$, $p=0,050$, и против 39 (36; 43) баллов у женщин со срочными родами и физиологическим течением беременности, $U=2144$, $Z=3,8$, $p<0,001$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в послеродовом периоде, так же как и во время беременности, более чем у половины женщин зарегистрирован умеренный уровень личностной тревожности, в каждом 4–5 случае – высокий уровень и в единичных случаях – низкий уровень. Касательно ситуативной тревожности отмечено, что ее умеренный уровень, считающийся как «полезный» уровень тревожности, отмечался у большинства женщин, беременность которых протекала без патологии и роды закончились в срок, высокий уровень у этих женщин регистрировался значительно реже, чем в других группах (табл. 2).

Полученные данные тестирования родильниц с помощью Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии указывают на статистическое различие между группами ($\chi^2(4)=33,980$, $p<0,001$).

Зарегистрировано, что наличие депрессивного расстройства было минимальным более чем у половины женщин, роды у которых завершились рождением доношенного ребенка, что было статистически значимо чаще, чем у родильниц с недоношенными младенцами (табл. 3).

Необходимость проведения повторного тестирования через 2–4 недели для оценки степени улучшения или ухудшения симптомов была у половины женщин, роды которых закончились преждевременно, и у каждой 3–5-й – с доношенными новорожденными. Особого внимания заслуживают 25,9 % родильниц, младенцы которых были недоношенными, у них была выявлена большая вероятность наличия депрессии. Этим женщинам было необходимо проведение полного обследования и консультации врачом-психиатром. Также следует обратить внимание, что хотя и существенно реже, но были такие случаи и среди родильниц после срочных родов.

По нашему мнению, вышеизложенное свидетельствует о целесообразности проведения психологической диагностики и коррекции состояния беременных психологами женских консультаций, направление пациенток с высоким риском осложнений гестации на курсы по подготовке к родам, а также послеродовое консультирование. Целесообразным является формирование группы беременных с наличием факторов риска преждевременных родов, а также женщин, родивших недоношенных младенцев.

ВЫВОДЫ

1. Наличие проблем с вынашиванием беременности является сильным психотравмирующим фактором. У беременных с ИЦН и угрозой преждевременных родов по сравнению с беременными с нормальным течением гестации увеличивается вероятность высокого уровня ситуативной тревожности. В послеродовом периоде у женщин, родивших недоношенных детей, чаще, чем при рождении доношенных детей, наблюдается высокий уровень ситуативной тревожности и большая вероятность депрессии.

2. Для успешного ведения беременности, родов и послеродового периода требуется не только медицинская помощь, но в равной мере – психологическое обследование и поддержка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова Г., Захарова Е., Печникова Е. Беременность. Консультации акушера-гинеколога и психолога. М.: Эксмо; 2008.
2. Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., Ходырев Г. Н., Циркин В. И. Состояние вегетативной нервной системы у женщин накануне срочных родов, в латентной фазе родов и в послеродовом периоде и характер родовой деятельности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;12(2):12–17.
3. Cole-Lewis H. J., Kershaw T. S., Earnshaw V. A., Yonkers K. A., Lin H., Ickovics J. R. Pregnancy-specific stress, preterm birth, and gestational age among high-risk young women. *Health Psychol.* 2014;33(9):1033–1045. doi: 10.1037/a0034586.
4. Циркин В. И., Ходырев Г. Н., Хлыбова С. В., Дмитриева С. Л. Беременность как стрессотолерантное состояние. Вятский медицинский вестник. 2012;4:54–61.
5. Clout D., Brown R. Sociodemographic, pregnancy, obstetric, and postnatal predictors of postpartum stress, anxiety and depression in new mothers. *J. Affect. Disord.* 2015;188:60–67. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.054.
6. Shapiro G. D., Fraser W. D., Frasch M. G., Séguin J. R. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J. Perinat. Med.* 2013;41(6):631–645. doi: 10.1515/jpm-2012-0295.
7. Куприянова И. Е., Ефанова Т. С., Захаров Р. И. Психотерапевтическая коррекция и реабилитация нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):46–50.
8. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy

on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. 2015;28(3):179–193. doi: 10.1016/j.wombi.2015.02.003.

9. Henderson J., Carson C., Redshaw M. Impact of preterm birth on maternal well-being and women's perceptions of their baby: a population-based survey. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012676. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012676.

10. Pace C. C., Spittle A. J., Molesworth C. M., Lee K. J., Northam E. A., Cheong J. L., Davis P. G., Doyle L. W., Treyvaud K., Anderson P. J. Evolution of Depression and Anxiety Symptoms in Parents of Very Preterm Infants During the Newborn Period. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):863–870. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0810.

REFERENCES

1. Filippova G., Zaharova E., Pechnikova E. *Beremennost'. Konsul'tacii akushera-ginekologa i psihologa*. Moscow: Jeksmo; 2008. (In Russ).

2. Dmitrieva S. L., Khlybova S. V., Khodyrev G. N., Tsirkin V. I. The autonomic nervous system in women before term labor, in the latent phase of labor, and in the postpartum period and the pattern of birth activity. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(2):12–17. (In Russ).

3. Cole-Lewis H. J., Kershaw T. S., Earnshaw V. A., Yonkers K. A., Lin H., Ickovics J. R. Pregnancy-specific stress, preterm birth, and gestational age among high-risk young women. *Health Psychol*. 2014;33(9):1033–1045. doi: 10.1037/a0034586.

4. Tsirkin V. I., Hodyrev G. N., Khlybova S. V., Dmitrieva S. L. Pregnancy as a stress tolerance

condition. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2012;4:54–61. (In Russ).

5. Clout D., Brown R. Sociodemographic, pregnancy, obstetric, and postnatal predictors of postpartum stress, anxiety and depression in new mothers. *J. Affect. Disord*. 2015;188:60–67. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.054.

6. Shapiro G. D., Fraser W. D., Frasch M. G., Séguin J. R. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J. Perinat. Med*. 2013;41(6):631–645. doi: 10.1515/jpm-2012-0295.

7. Kupriyanova I. E., Efanova T. S., Zakharov R. I. Psychotherapeutic correction and rehabilitation of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2014;(4):46–50. (In Russ).

8. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. 2015;28(3):179–193. doi: 10.1016/j.wombi.2015.02.003.

9. Henderson J., Carson C., Redshaw M. Impact of preterm birth on maternal well-being and women's perceptions of their baby: a population-based survey. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012676. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012676.

10. Pace C. C., Spittle A. J., Molesworth C. M., Lee K. J., Northam E. A., Cheong J. L., Davis P. G., Doyle L. W., Treyvaud K., Anderson P. J. Evolution of Depression and Anxiety Symptoms in Parents of Very Preterm Infants During the Newborn Period. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):863–870. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0810.

УДК 618.2/.4:616.98:578.828HIV]-071.1-036.1-055.2

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЁ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Белоконева Т. С.¹, Тезиков Ю. В.¹, Липатов И. С.¹, Агафонова О. В.²¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия;²ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», 443029, ул. Ново-Садовая, 178, Самара, Россия;**Для корреспонденции:** Белоконева Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: belokonevats@mail.ru**For correspondence:** Tatyana S. Belokoneva, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Samara State Medical University, e-mail: belokonevats@mail.ru

Information about authors:

Belokoneva T. S., <https://orcid.org/0000-0001-5923-9129>**Tezиков Y. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>**Lipatov I. S.**, <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>**Agafonova O. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-2184-163X>

РЕЗЮМЕ

В целях изучения осложнений беременности и её исходов у женщин с ВИЧ-инфекцией проведен ретроспективный анализ течения гестации, родов, послеродового периода и перинатальных исходов 131 пациентки названной категории. Для оценки эффективности химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку через 18 месяцев после родов проанализированы данные по выявляемости ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте гестационных осложнений и сопутствующей экстрагенитальной патологии у ВИЧ-инфицированных женщин, что с учетом уровня пороговой вирусной нагрузки и объема антиретровирусной терапии определяет дальнейший акушерский и перинатальный прогноз. По данным Самарского регионального СПИД-центра, через полтора года после родов частота реализации ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей, составила 1,1 %.

На современном этапе тактика ведения беременности и родов у таких женщин остается дискуссионной, требует дальнейшего изучения и разработки рациональных технологий диспансеризации беременных и тактики родоразрешения.

Ключевые слова: беременность и роды на фоне ВИЧ-инфекции; химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции; новорожденные от ВИЧ-инфицированных матерей.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PREGNANCY AND ITS OUTCOMES IN WOMEN WITH HIV INFECTION

Belokoneva T. S.¹, Tezиков Y. V.¹, Lipatov I. S.¹, Agafonova O. V.²¹Samara State Medical University, Samara, Russia²Samara Regional Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS, Samara, Russia

SUMMARY

To study the complications of pregnancy and its outcomes in HIV-infected women, a retrospective analysis of the course of gestation, childbirth, postpartum period and perinatal outcomes in 131 HIV-infected patients was carried out. To assess the effectiveness of chemoprophylaxis of vertical transmission HIV from mother to child 18 months after birth, the data on HIV detection in children born from HIV-positive mothers were analyzed.

The data obtained by us indicate a high frequency of gestational complications and concomitant extragenital pathology in HIV-infected women, which, taking into account the level of threshold viral load and the volume of antiretroviral therapy, determines the further obstetric and perinatal prognosis. According to the regional AIDS center, Samara region, one and a half years after birth, the frequency of confirmation of HIV infection in children born to HIV-positive mothers was 1,1 %.

At the present stage, the tactics of pregnancy and childbirth in such women remains disputability, requires further study and development of rational technologies of clinical examination of pregnant women and delivery tactics.

Key words: pregnancy and childbirth with HIV-infection; chemoprophylaxis of vertical transmission HIV-infection; newborns from HIV-infected mothers.

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться глобальной проблемой и является доказанной причиной высокой заболеваемости и смертности. На настоящий момент, по данным Всемирной органи-

зации здравоохранения, примерно 36,7 миллиона взрослого населения на Земле инфицированы, из них около 31,8 миллиона – это женщины, причем 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию

2018, том 21, № 2, вып. 2

в 2016 году, более 16 миллионов детей младше 15 лет по всей планете заражены ВИЧ-инфекцией. У 1,8 % новорожденных была подтверждена ВИЧ-инфекция [1–4].

По данным ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (ГБУЗ СОКЦ СПИД), пораженность ВИЧ-инфекцией на 100 тысяч населения в Самарской области на 01 января 2018 года составила 1095,0 человек, для сравнения – в Российской Федерации (РФ) на 01 января 2017 года – 594,5 человек.

ВИЧ-инфекция как заболевание, осложняющее роды, встречается у 2,2 % женщин, рожавших в Самарской области (против 0,8 % по РФ), по данным регионального центра. При этом у больных женщин значительно увеличен риск акушерских и перинатальных осложнений. Текущий процент реализации вертикального пути передачи в Самарской области – 0,6 % (2017 год) [2].

Ежегодное увеличение доли женщин в структуре ВИЧ-инфицированных жителей региона (с 36,9 % в 2014 году до 41,1 % в 2017 году), как и в России в целом, обуславливает актуальность изучения проблемы течения беременности, родов, послеродового периода, уровня перинатального инфицирования, что приобретает важное значение для разработки рациональной тактики ведения беременности, родов и снижения перинатальных потерь.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен детальный клинико-статистический анализ медицинской документации 131 пациентки с ВИЧ-инфекцией, родоразрешенных в родильном доме ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 2 имени Н. А. Семашко» (ГБУЗ СО «СГКБ № 2 им. Н. А. Семашко» (Самара, Россия) в 2015 году. Проанализированы течение беременности, родов, послеродового периода у этой категории женщин, перинатальные осложнения у новорожденных детей. Для оценки эффективности химиопрофилактики (ХП) вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку через 18 месяцев после родов использовались официальные отчетные данные ГБУЗ СОКЦ СПИД. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество родов в 2015 году в ГБУЗ СО «СГКБ № 2 им. Н. А. Семашко» составило 4873, из них родоразрешена 131 женщина с ВИЧ-инфекцией, что составило 2,68 % от общего числа родов. Средний возраст пациенток данной группы составил $29,68 \pm 4,55$ лет.

По данным анамнеза, половым путем были инфицированы 47,3 % женщин, парентеральным – 9,2 %. У 61,6 % пациенток ВИЧ-положительный статус был известен до наступления данной беременности. Среди остальных женщин, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована в течение беременности, у 50 % диагноз был верифицирован в первом триместре. Лишь 5,8 % женщинам (из общего количества) антиретровирусная терапия (АРТ) проводилась до наступления беременности, при этом вирусная нагрузка (ВН) у них перед родами была менее 50 коп/мл.

Среди женщин, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована во время беременности, 80,8 % имели 3 стадию заболевания ($CD4 > 350$ кл/мл), остальные – 4а стадию ($200 < CD4 < 350$ кл/мл). При этом средний показатель содержания CD4-лимфоцитов у беременных, начавших АРТ в первом триместре, был выше, чем у женщин, начавших АРТ во втором и третьем триместрах. У пациенток, начавших АРТ в первом триместре, к моменту родоразрешения ВН менее 50 коп/мл была у 75 % и лишь у 25 % – ВН более 1000 коп/мл. У большинства же женщин, начавших лечение во втором и третьем триместрах, ВН к моменту родов составила более 1000 коп/мл (35,1 % и 62,6 % соответственно). Статистически значимой взаимосвязи между течением беременности и стадией заболевания выявлено не было ($p > 0,05$).

В 5,2 % случаях беременным не был проведен первый этап ХП вертикальной передачи ВИЧ ребенку ввиду отказа пациентки от АРТ либо по причине того, что женщины не наблюдались и не посещали СПИД-центр.

ВИЧ-инфекция у беременных в 78,6 % случаев сочеталась с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), такими как хламидиоз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции, уреаплазмоз. У 30,5 % женщин выявлен хронический гепатит С (ХГС) различной степени активности. Обращает на себя внимание высокая частота различной экстрагенитальной патологии у женщин основной группы. Так, например, хронические заболевания органов дыхания выявлены в 22,1 % случаев (в том числе туберкулез легких – в 1,5 %), патология мочевыделительной системы – в 28,2 %.

Было установлено, что с наибольшей частотой среди осложнений в первой половине беременности у ВИЧ-инфицированных женщин встречались угроза прерывания беременности (25,6 %), анемия (12,8 %), токсикоз различной степени тяжести (10,5 %). Во второй половине беременности чаще развивались анемия различной степени тяжести (39,1 %), вызванные беременностью отеки и/или гипертензия с незначительной протеинурией (28,6 %), хроническая плацентарная недостаточность (33 %),

сочетающаяся в 14 % случаев с хронической гипоксией плода и задержкой его роста. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин, начавших АРТ во второй половине беременности, достоверно возрастает риск развития анемии по сравнению с женщинами, у которых старт АРТ был в первой половине ($p=0,0079$). Во время настоящей беременности у 56 (42,7 %) женщин были выявлены инфекционные и воспалительные заболевания с острым течением: респираторная вирусная инфекция – у 29 %; гестационный пиелонефрит – у 19 %; энтероколит – у 3,1 %; бронхит – у 5,3 %; правосторонняя очаговая пневмония – у 1 (0,8 %) беременной, обострение ХГС – у 1 (0,8 %) женщины.

Срочные роды отмечены в 88 % случаев среди ВИЧ-инфицированных женщин, у 12 % – преждевременные роды (в сроке 28–35 недель гестации). Путем операции кесарева сечения ввиду высокой вирусной нагрузки перед родами или по акушерским показаниям были родоразрешены 55,6 % женщин, в остальных случаях имели место самопроизвольные влагалищные роды. У троих пациенток произошли роды дихориальной диамниотической двойней. В 95,5 % случаев в родах проводился второй этап химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду Зидовудином, в четырех случаях зафиксирован информированный добровольный отказ пациенток от АРТ в родах.

На первом месте среди патологии родов отмечается несвоевременное излитие околоплодных вод – 32,3 % случаев. В среднем продолжительность безводного периода составила $3,76 \pm 0,4$ часа, при минимальном значении до 1 часа и максимальном – до 18 часов (по причине позднего обращения пациентки в родильный дом).

От ВИЧ-инфицированных матерей родилось 134 ребенка (в том числе три двойни). В одном случае беременность завершилась преждевременными оперативными родами антенатально погибшим плодом по причине преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в результате тупой травмы живота на 36-й неделе гестации, что составило 0,7 % от общего количества родов среди ВИЧ-положительных пациенток.

Низкую массу тела при рождении (1500–2499 г) имели 17,2 % новорожденных, очень низкую массу тела (1000–1499 г) – 2,9 % детей. Время старта АРТ статистически достоверного влияния на здоровье детей не оказывало ($p>0,05$).

Среди патологий новорожденных наиболее частыми были перинатальные поражения центральной нервной системы (37,3 %), гипотрофия различной степени (26,1 %), асфиксия при рождении (28,4 %). У четверых новорожденных детей в первые сутки после родов развился неонатальный

абстинентный синдром. Степень тяжести абстинентного синдрома зависела от времени последнего приема наркотиков матерью.

Среди всех ВИЧ-положительных женщин одна пациентка полностью отказалась от проведения ХП вертикальной передачи ВИЧ во время беременности, в родах и новорожденному после родов, в двух случаях зарегистрирован отказ матери от ХП новорожденному.

Анализируя данные регионального СПИД-центра по выявляемости ВИЧ-инфекции среди детей, рожденных в 2015 году в ГБУЗ СО «СГКБ № 2 им. Н. А. Семашко» от ВИЧ-инфицированных матерей через полтора года после родов, получено следующее: сняты с учёта в СПИД-центре 86,5 % детей. У 10,5 % диагноз не установлен вследствие следующих причин: ребенок выбыл до верификации – 3 %, отказ от обследования – 6,8 %. Подтверждена ВИЧ-инфекция у 3 % детей ($n=4$), из них двое детей умерли в возрасте до 1 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ситуации по вовлечению в эпидемию женщин и детей показал, что увеличение полового пути передачи инфекции среди ВИЧ-инфицированных женщин определило основные демографические тенденции в данной группе пациентов. Во-первых, указанный путь инфицирования влияет на вовлечение в эпидемию социально адаптированных женщин репродуктивного возраста, часто ещё не выполнивших свои репродуктивные планы и заинтересованных в беременности. Во-вторых, увеличение полового пути передачи ВИЧ вовлекает в когорту ВИЧ-инфицированных пациенток всё большее количество социально адаптированных женщин, многие из которых впервые узнают о диагнозе при проведении обследования в период беременности. Наряду с этим отмечается рост числа беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин различных социальных групп. Самарская область является характерным примером повышения рождаемости среди ВИЧ-инфицированных женщин.

Важным показателем является количество женщин, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована до наступления беременности. Их доля составила 61,6 % человек в нашем исследовании. Известно, что выявление ВИЧ-инфекции до беременности позволяет провести полное клинико-лабораторное обследование пациентки в случае необходимости начать АРТ и сформировать приверженность к наблюдению и лечению. Немаловажным фактором является наличие времени у женщины для адаптации к диагнозу и осознанного планирования беременности. Вероятно, увеличение группы женщин, узнавших о своем

ВИЧ-статусе до беременности, положительно сказывается на времени начала химиопрофилактики в период беременности, хорошей приверженности к наблюдению и, соответственно, позволяет снизить риск перинатального инфицирования ВИЧ.

Остается стабильным число беременных с длительностью заболевания 6–10 лет. Однако особую озабоченность представляет увеличение числа беременных с длительным периодом ВИЧ-инфицирования. Каждая шестая ВИЧ-инфицированная женщина, родившая ребенка, имела длительность заболевания более 10 лет, а, следовательно, продвинутую стадию заболевания, сопровождавшуюся сопутствующими состояниями, требующими лечения, и повышенными сложностями по ведению беременности и родов.

Лишь 5,88 % женщин АРТ проводилась до наступления беременности, при этом у всех ВН в течение беременности и во время родов была менее 50 коп/мл. У женщин, начавших АРТ в первом триместре, к моменту родоразрешения ВН менее 50 коп/мл была у 75 %, что демонстрирует отсутствие иммунодефицита у большинства женщин, состоявших на диспансерном учете при беременности.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте гестационных осложнений и сопутствующей экстрагенитальной патологии у ВИЧ-инфицированных женщин.

У 78,6 % ВИЧ-инфицированных беременных выявлены инфекции, передаваемые половым путем. Как известно, ИППП являются фактором, способствующим не только передаче ВИЧ-инфекции половым путем, но и вертикальной её передаче от матери плоду, вызывая воспалительные изменения в плаценте и нарушая защитные механизмы фетоплацентарного комплекса [4–6].

Анализ сроков родоразрешения показал достоверные различия между сроками родов у женщин, получавших ХП при беременности и не получавших ХП – в среднем 38 и 36,7 недель гестации соответственно. Таким образом, проведение профилактических мероприятий в период беременности уменьшает вероятность преждевременных родов и рождения недоношенных детей, что является одним из важных акушерских компонентов перинатальной профилактики.

Увеличение частоты оперативного родоразрешения среди ВИЧ-инфицированных женщин можно объяснить возросшей информированностью акушеров-гинекологов в вопросах профилактики перинатальной передачи, уменьшением стигматизации медицинского персонала и страха инфицироваться в ходе операции, в большинстве случаев своевременной госпитализацией беременных с высокой вирусной нагрузкой в стационары

для планового оперативного родоразрешения, а также ежегодным увеличением количества пациенток с продвинутыми стадиями заболевания с сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологией. Одним из дополнительных доводов в пользу кесарева сечения может быть сочетание ВИЧ-инфекции с другим инфекционным заболеванием с высоким риском перинатальной передачи. Особенно часто у ВИЧ-инфицированных беременных женщин как коинфекция встречается ХГС (30,5 % по нашим данным), что объясняется общим механизмом передачи и значительным количеством женщин с наркоманией в анамнезе.

Согласно данным нашего исследования, другой важной патологией, встречающейся в группе ВИЧ-инфицированных беременных, является анемия. По данным зарубежной литературы, частота анемий у беременных, не страдающих ВИЧ-инфекцией, довольно высока и колеблется от 15 % до 50 %, в России этот показатель составляет в среднем 32 % [5; 7; 8]. Анализируя течение беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток, анемия наблюдалась практически у каждой второй женщины (47,3 %), что в 1,5 раза превышает данный среднестатистический показатель в РФ среди беременных.

Дефицит ионов железа у беременных неблагоприятно сказывается на течении беременности, родов и послеродового периода, увеличивает частоту преждевременных родов и слабости родовой деятельности. Так как преждевременные роды и слабость родовой деятельности являются акушерскими факторами, увеличивающими риск перинатальной передачи ВИЧ, частота анемии в группе ВИЧ-инфицированных беременных представляет особый практический и научный интерес.

Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5–7 %, по данным литературы. По нашим данным, в 12 % случаев беременность на фоне ВИЧ-инфекции закончилась преждевременными родами, что в 2,4 раза больше, чем показатель среди соматически здоровых беременных. Все случаи данного осложнения возникали у ВИЧ-инфицированных на фоне сопутствующей микстинфекции.

Нами выявлено, что матери, заразившие своих детей ВИЧ, по сравнению с женщинами, родившими ВИЧ-негативных детей, становились на диспансерный учет в женские консультации и СПИД-центр при беременности в более поздние сроки ($p < 0,001$) или не наблюдались вообще. Дополнительным фактором высокого риска передачи ВИЧ ребенку стала высокая частота хронического вирусного гепатита С у беременных женщин. Отсутствие диспансерного наблюдения явилось причиной неполучения химиопрофилактики в период

беременности у 5,2 % женщин. Только в одном случае женщина, инфицировавшая своего ребенка, согласно медицинским документам, получала трех-этапную противовирусную терапию.

Женщины, заразившие детей ВИЧ и родившие неинфицированных детей, достоверно не различались по сроку беременности на момент родов ($p < 0,17$). При этом дети, инфицированные ВИЧ перинатально, имели меньший вес ($p < 0,002$) и длину ($p < 0,028$) при рождении по сравнению с ВИЧ-отрицательными детьми. Результаты нашего исследования можно объяснить морфофункциональными изменениями в плаценте, снижающими её способность к поддержанию адекватного обмена между организмом матери и плодом и ведущими к нарушению роста и развития плода, у ВИЧ-инфицированных женщин, передавших вирус детям [6; 9; 10]. Данная проблема требует дальнейшего изучения состояния фетоплацентарного комплекса у ВИЧ-инфицированных беременных с целью прогноза реализации перинатального инфицирования в клинической практике в группе ВИЧ-инфицированных беременных женщин высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ эпидемиологической и социальной характеристик ВИЧ-инфицированных женщин показал увеличение полового пути передачи инфекции, которое вовлекает в структуру пациентов социально-адаптированных женщин репродуктивного возраста. Данное обстоятельство определяет рост количества беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, увеличение числа детей, рожденных ими. На современном этапе тактика ведения беременности и родов у таких женщин остается дискуссионной, требует дальнейшего изучения и разработки рациональных технологий диспансеризации беременных и тактики родоразрешения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонина Л. Ю., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку. Клинический протокол. Москва; 2013. Доступно по: https://amurzdrazv.ru/ftp/documents/clinical_recommendations/vich/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%20%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0.pdf. Ссылка активна на 30.03.2018.

2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2016 года. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Москва; 2016. Доступно по: <http://itpcru.org/2017/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2016-g/> Ссылка активна на 30.03.2018.

3. Parikh L., Timofeev J., Singh J., Sullivan S., Huang C. C., Landy H. J., Driggers R. W. Racial disparities in maternal and neonatal outcomes in HIV-1 positive mothers. *Am. J. Perinatol.* 2014;31(6):513–520. doi: 10.1055/s-0033-1354565.

4. Tubiana R., Le Chenadec J., Rouzioux C., Mandelbrot L., Hamrene K., Dollfus C., Faye A., Delaugerre C., Blanche S., Warszawski J. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(4):585–596. doi: 10.1086/650005.

5. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.: Р. Валент; 2010.

6. Колобов А. В., Ниаури Д. А., Мусатова Е. В., Карев В. Е., Хубулава Н. В., Цинзерлинг В. А., Айламазян Э. К. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012;4(1):42–50.

7. Завалко А. Ф., Котельников В. В. Особенности течения, ведения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин (обзор литературы). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2015;4(20):31–37.

8. Phillips U. K., Rosenberg M. G., Dobroszycki J., Katz M., Sansary J., Golatt M. A., Wiznia A. A., Abadi J. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-infection: outcomes and challenges. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV.* 2011;23(9):1076–1082. doi: 10.1080/09540121.2011.554643.

9. Латышева И. Б., Додонов К. Н., Воронин Е. Е., Рахманова А. Г. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012;4(3):71–77.

10. Мельников А. С., Рукояткина Е. А., Латышева И. Б., Фунден Р. А., Баласанян В. Г. Беременность у ВИЧ-инфицированных и антиретровирусная терапия – перспективы рождения здоровых детей. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017;1:22–25.

REFERENCES

1. Afonina L. Yu., Voronin E. E., Fomin Yu. A. *Primenenie antiretrovirusnykh preparatov v komplekse*

mer, napravlenykh na profilaktiku peredachi VICH ot materi k rebenku. Klinicheskii protokol. Moskva; 2013. Dostupno po: https://amurzdraz.ru/ftp/documents/clinical_recommendations/vich/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%202%20%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0.pdf. Ssylka aktivna na 30.03.2018. (In Russ).

2. VICH-infektsiya v Rossiiskoi Federatsii na 31 dekabrya 2016 goda. Spravka Federal'nogo nauchno-metodicheskogo tsentra po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora. Moskva; 2016. Dostupno po: <http://itpcru.org/2017/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2016-g/> Ssylka aktivna na 30.03.2018. (In Russ).

3. Parikh L., Timofeev J., Singh J., Sullivan S., Huang C. C., Landy H. J., Driggers R. W. Racial disparities in maternal and neonatal outcomes in HIV-1 positive mothers. *Am. J. Perinatol.* 2014;31(6):513–520. doi: 10.1055/s-0033-1354565.

4. Tubiana R., Le Chenadec J., Rouzioux C., Mandelbrot L., Hamrene K., Dollfus C., Faye A., Delaugerre C., Blanche S., Warszawski J. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(4):585–596. doi: 10.1086/650005.

5. Bartlett Dzh., Gallant Dzh., Fam P. Klinicheskie aspekty VICH-infektsii. 2009–2010. M.: R. Valent; 2010. (In Russ).

6. Kolobov A. V., Niauri D. A., Musatova E. V., Karev V. E., Khubulava N. V., Zinserling V. A., Ailamazyan E. K. The significance of morphological study of placentas from the HIV-infected women. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2012;4(1):42–50. (In Russ).

7. Zavalko A. F., Kotel'nikov V. V. Osobennosti techeniya, vedeniya beremennosti i rodov u VICH-infitsirovannykh zhenshchin (obzor literatury). *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e.* 2015;4(20):31–37. (In Russ).

8. Phillips U. K., Rosenberg M. G., Dobroszycki J., Katz M., Sansary J., Golatt M. A., Wiznia A. A., Abadi J. Pregnancy in women with perinatally acquired HIV-infection: outcomes and challenges. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV.* 2011;23(9):1076–1082. doi: 10.1080/09540121.2011.554643.

9. Latysheva I. B., Dodonov K. N., Voronin Ye. Ye., Rakhmanova A. G. Perinatal HIV prevention in the regions of the Russian Federation. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2012;4(3):71–77. (In Russ).

10. Melnikov A. S., Rukoyatkina E. A., Latysheva I. B., Funden R. A., Balasarian V. G. Pregnancy among HIV-infected patients and antiretroviral treatment – prospects birth of healthy children. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017;1:22–25. (In Russ).

УДК 618.177-07

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК

Денисова Т. Г.^{1,2}, Денисов М. С.³, Герасимова Л. И.¹, Левицкая Л. М.²¹Кафедра акушерства и гинекологии, ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, 428018, ул. Михаила Сеспеля, 27, Чебоксары, Россия;²Кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», 428015, Московский проспект, 15, Чебоксары, Россия;³БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, 428017, Московский проспект, 47, Чебоксары, Россия;**Для корреспонденции:** Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук, проректор по научной работе и информатизации ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», e-mail: tomadenisova@rambler.ru**For correspondence:** Tamara G. Denisova, MD, Vice-rector for Scientific Work and Informatization of Postgraduate Doctors' Training Institute, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

Information about authors:

Denisova T. G., <http://orcid.org/0000-0002-0517-2632>Denisov M. S., <http://orcid.org/0000-0002-8763-5206>Gerasimova L. I., <http://orcid.org/0000-0001-9257-9328>Levitskaya L. M., <http://orcid.org/0000-0002-2610-0611>

РЕЗЮМЕ

Проблема репродуктивного здоровья девушек и женщин стала центром внимания здравоохранения, так как качество репродуктивного здоровья девушек, вступающих в фертильный возраст, определяет здоровье нации, проблемы демографии. Целью исследования явилось изучение медико-биологических факторов риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток. Проведено анкетирование, была использована анкета «Мое репродуктивное здоровье» (проект Всемирной организации здравоохранения № 88093). Исследуемая группа была сформирована методом сплошного отбора. Условиями включения в этот этап исследования было добровольное согласие респондентов после их предварительного ознакомления с анкетой. Дефицит витамина D является этиопатогенетическим фактором развития широкого спектра заболеваний, поэтому у девушек с нарушениями менструального цикла проведено дополнительное обследование уровня витамина D иммуноферментным методом наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Чувашская Республика находится в зоне дефицита йода, а дефицит йода может влиять на состояние менструальной функции. Уровень йода в моче определялся с помощью потенциометрического метода с использованием ионоселективных электродов на иодид ион. По результатам анкетирования были выявлены девушки-студентки с нарушениями менструального цикла и проанализированы имеющиеся у них медико-биологические факторы риска: высокий уровень экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости, что указывает на необходимость ранней диагностики экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у девушек-студенток и своевременного лечения. У девушек-студенток с нарушениями менструального цикла выявлен дефицит витамина D и низкая йодная обеспеченность. Организация и проведение первичной профилактики отклонений в функционировании репродуктивной системы, обусловленных экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, дефицитом витамина D и йода, является актуальной проблемой, решение которой не требует больших затрат.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; девушки-студентки; медико-биологические факторы риска; дефицит витамина D.

MEDICAL-BIOLOGICAL FACTORS OF THE RISK VIOLATIONS OF MENSTRUAL FUNCTION IN FEMALE STUDENTS

Denisova T. G.^{1,2}, Denisov M. S.³, Gerasimova L. I.¹, Levitskaya L. M.²¹Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia²Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia³Emergency Hospital, Cheboksary, Russia

SUMMARY

The problem of reproductive health of girls and women has become the focus of health care, because the quality of reproductive health of girls entering into the fertile age determines the health of the nation, the problems of demography. The purpose of the research was to study the medical and biological risk factors for menstrual dysfunction in female students. The questioning was carried out, the questionnaire «My Reproductive Health» (World Health Organization Project № 88093) was used. The study group was formed by the method of continuous selection. The conditions for inclusion in this stage of the study were the voluntary consent of the respondents after they had been introduced to the questioning. Vitamin D deficiency is an etiopathogenetic factor in the development of a wide range of diseases; therefore, in girls with menstrual irregularities, an additional vitamin D immunoassay

study was performed using the BIOMEDICAGRUPPE (Germany) kit. The Chuvash Republic is in the zone of iodine deficiency, and iodine deficiency can affect the state of menstrual function. The urinary iodine level was determined using a potentiometric method using ion-selective electrodes per iodide ion. According to the results of the questioning, female students with violations of the menstrual cycle were identified and their medical and biological risk factors were analyzed: a high level of extragenital and gynecological morbidity, which indicates the need for early diagnosis of extragenital and gynecological diseases in female students and timely treatment. Female students with violations of the menstrual cycle showed a deficiency of vitamin D and low iodine supply. The organization and conduct of primary prevention of abnormalities in the functioning of the reproductive system due to extragenital and gynecological diseases, deficiency of vitamin D and iodine is an actual problem, the solution of which does not require large expenditures.

Key words: reproductive health; female students; biomedical risk factors; vitamin D deficiency.

Проблема репродуктивного здоровья девушек и женщин стала центром внимания здравоохранения, так как качество репродуктивного здоровья определяет здоровье нации, проблемы демографии, имеет важнейшее значение для обеспечения стабильного развития общества и является основой процветания России [1–3].

Репродуктивная функция обеспечивается сложными механизмами взаимосвязей между системами организма и всеми его органами, соответственно на становление и функционирование репродуктивной системы оказывают влияние как гинекологические, так и экстрагенитальные заболевания [4–6].

На формирование патологии репродуктивной системы оказывают влияние специфические, неспецифические, конституциональные факторы и окружающая среда. Нарушения проявляются в виде клинических, патофизиологических, иммунологических и биохимических изменений, имеющих сходные результаты при воздействии самых разных факторов окружающей среды. Возникающие расстройства репродуктивного здоровья проявляются в форме: повышения частоты нарушений менструальной функции и неспецифических хронических воспалительных заболеваний половых органов; снижения фертильности, и, как следствие этого, увеличения числа бесплодных пар; учащения патологии беременности и родов; ухудшения состояния плода (вплоть до его гибели) вследствие гипотрофии, гипоксии, пороков развития; снижения качества здоровья новорожденного (вплоть до смертельных исходов); увеличения числа детей-инвалидов [7–10].

В настоящее время установлено, что дефицит витамина D является этиопатогенетическим фактором развития широкого спектра заболеваний. Поскольку рецепторы к витамину D и 1 α -гидроксилазе обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, очевидна ассоциация витамина D с функционированием репродуктивной системы. Дефицит витамина D у девушек может обуславливать повышенный риск развития нарушений менструальной функции [11–14].

Исследование состояния репродуктивного здоровья молодых женщин и репродуктивного потенциала с учетом демографических тенденций в настоящее время, безусловно, актуально.

Цель исследования – выявить медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки репродуктивного здоровья девушек-студенток нами была использована анкета «Мое репродуктивное здоровье», которая содержала вопросы, касающиеся особенностей функционирования репродуктивной системы, особенностей сексуального поведения (возраст полового дебюта, количество сексуальных партнеров, регулярность сексуальных контактов), способов контрацепции, репродуктивных планов, анамнеза заболеваний и наличия экстрагенитальных заболеваний. При разработке анкеты использована тематическая карта-анкета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (проект ВОЗ № 88093).

Исследуемая группа была сформирована методом сплошного отбора. Условиями включения в этот этап исследования было добровольное согласие респондентов после их предварительного ознакомления с анкетой. В результате 198 респонденток – девушки-студентки 1–6 курса – анонимно заполнили предложенные анкеты. По результатам анкетирования были отобраны девушки-студентки с нарушениями менструального цикла. Девушкам с нарушениями менструального цикла (82 пациентки) (исследуемая группа) и 30 пациенткам с нормальным менструальным циклом, которые представляли группу контроля, было проведено определение содержания витамина D в крови. Проводили забор крови из локтевой вены в пробирку объемом 5,0 мл. Содержание витамина D определялось иммуноферментным методом (набор фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия)). Нормальный уровень витамина D в крови составляет – 20–35 нг/мл, дефицит – 10–20 нг/мл.

Этим же 82 девушкам с нарушениями менструального цикла (исследуемая группа) и 30 девушкам с физиологическим менструальным циклом было определено содержание йода в моче. Моча собира-

лась в утренние часы в одноразовые стаканчики с нумерацией. Уровень йода в моче определялся с помощью потенциометрического метода с использованием ионоселективных электродов на иодид ион в клинической лаборатории Медицинского центра «Открытие». В связи с высокими колебаниями концентрации йода в моче для определения дефицита йода была использована средняя величина концентрации йода в моче – медиана. Для определения содержания йода была использована шкала средней величины содержания йода в моче – йодурия, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (норма – более 100 мкг/л; состояние легкого дефицита – 50–100 мкг/л; среднего дефицита – 20–50 мкг/л; тяжелого дефицита – менее 20 мкг/л).

Статистическую значимость различий сравниваемых по качественным признакам, распределения частот в таблицах 2×2 рассчитывали по критерию χ^2 (хи-квадрат) либо точному критерию Фишера (при малом числе наблюдений).

Вероятность ошибки обозначили символом p . Различия между выборками считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки силы связи альтернативных признаков применяли коэффициент ассоциации Юла (КА). Для расчета бралась матрица взаимного распределения частот. При прямой связи частоты сконцентрированы по диагонали $a-d$, при обратной связи – по диагонали $b-c$, при отсутствии связи частоты практически равномерно распределены по всему полю таблицы. Для суждения о статистической значимости различий между двумя группами, в связи с небольшим количеством наблюдений и невозможностью оценить нормальность распределения, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, согласно рекомендациям Е. В. Гублера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении анамнеза жизни девушек-студенток было выявлено, что у 68 % из них наблюдаются частые простудные заболевания, 54 % – отмечают хронические тонзиллиты и бронхиты, что является следствием иммунологической нестойкости организма. Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечают 42 % респонденток. Самым распространенным заболеванием пищеварительного тракта оказался хронический гастрит, его отмечают 32 % девушек-студенток (рис. 1). Причинами и факторами

риска высокого уровня патологии со стороны желудочно-кишечного тракта можно рассматривать: интенсивность образовательного процесса, сопровождающаяся огромным эмоциональным напряжением и дефицитом времени, и нерациональный режим питания.

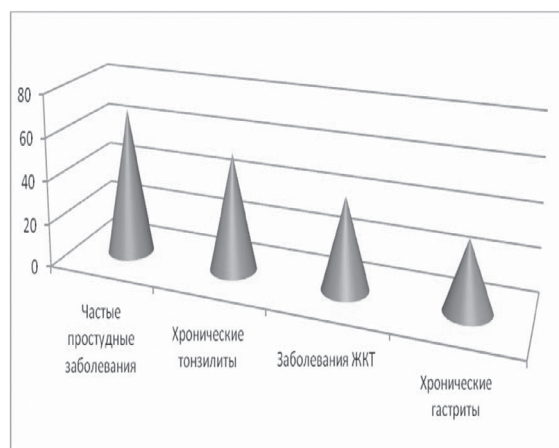


Рис. 1. Экстрагенитальные заболевания девушек-студенток (%).

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

Хронические воспалительные заболевания матки и придатков являются частой причиной нарушений менструальной функции. Мы обратили особое внимание на наличие хронических сальпингоофоритов, была выявлена положительная динамика роста хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у студенток в процессе обучения в университете от первого к последнему курсу.

Нами проанализирована структура заболеваний женской половой сферы. У девушек 1–2 курсов в 12 % случаев отмечалось наличие хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы, а у девушек 5–6 курсов – в 49 % случаев, причем у 16 % из них отмечался бактериальный вагиноз, у 28 % – кандидоз, у 16 % – воспаление органов малого таза, у 4 % – частое мочеиспускание (табл. 1).

Таблица 1

Гинекологические заболевания девушек-студенток с нарушениями менструальной функции

Гинекологические заболевания	Девушки-студентки 1–2 курсов, %	Девушки-студентки 5–6 курсов, %
Хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы	12	49
Бактериальный вагиноз	-	16
Воспалительные заболевания органов малого таза	-	16
Кандидоз	-	28
Частое мочеиспускание	-	4
Альгоменорея	60	24
Нерегулярные менструации	28	26
Гиперполименорея	25	27

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при изучении экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости у девушек-студенток были обнаружены частые простудные заболевания и хронические тонзиллиты, и у девушек-студенток 1–2 курсов чаще наблюдаются альгоменорея и нерегулярные менструации, а у девушек-студенток 5–6 курсов – чаще отмечаются хронические воспалительные заболевания органов малого таза.

По результатам анкетирования нами было выделено 82 девушки-студентки с нарушениями менструальной функции. При исследовании содержания витамина D в крови было отмечено, что у студенток с нарушениями менструального цикла уровень витамина D снижен и составил – $17,7 \pm 1,6$ нг/мл, а у девушек-студенток с физиологическим менструальным циклом (контрольная группа) уровень витамина D в пределах нормальной экзогенной обеспеченности и составил $27,5 \pm 1,3$ нг/мл ($p \geq 0,01$).

Так как Чувашская Республика находится в зоне дефицита йода, а дефицит йода может влиять на состояние менструальной функции – в нашей анкете был введен вопрос о том, применяют ли студентки препараты йода. Было обнаружено, что студентки 1–2 курсов в 68 % не принимают препараты йода, а 84 % студенток 5–6 курсов принимают препараты йода.

Нами совместно с курсом эндокринологии в рамках плана научных исследований ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии изучены йоддефицитные состояния у девушек-студенток с нарушениями менструальной функции (82 случая) и девушек с физиологическим менструальным циклом (30). Изучены результаты определения медианы йодурии.

Известно, что более 80 % йода выводится из организма почками, а концентрация йода в моче

достаточно точно отражает величину его потребления с пищей. Для определения обеспеченности йодом исследуемых групп девушек-студенток был проведен анализ по показателям экскреции йода с мочой. Медиана йодурии, является основным индикатором потребления йода и отражает степень йодного дефицита. Было проведено исследование мочи в двух группах девушек-студенток: с нарушениями менструального цикла (альгодисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея) – 82 наблюдения; с физиологичным менструальным циклом – 30 наблюдений.

Значения показателей экскреции йода с мочой у девушек-студенток с нарушениями менструальной функции варьировали в широком диапазоне – от 18 до 109 мкг/л. Медиана экскреции йодурии была ниже существующей нормы и составила 74,8 мкг/л. Нормальные показатели экскреции йода с мочой обнаружены у 14,7 %, причем это были девушки с болезненными менструациями, легкий дефицит – у 61,8 %, средний дефицит йода в моче обнаружен у 17,3 %, тяжелый дефицит йода в моче – у 5,8 %. Необходимо отметить, что у пациенток с альгодисменореей и дисфункциональными маточными кровотечениями выявлялся легкий и средний дефицит йода, а в случаях аменореи зафиксирован тяжелый дефицит.

У девушек-студенток с физиологичным менструальным циклом нормальные показатели экскреции йода с мочой (100 и более мкг/л и выше) выявлены у 86,7 %, легкий дефицит – у 13,3 %, среднее значение йодурии составило 118,5 мкг/л.

Необходимо отметить, что среди девушек-студенток с физиологичным менструальным циклом большая часть принимала витаминно-минеральные комплексы, содержащие в своем составе йод.

С целью выявления зависимости недостатка йода и нарушений менструальной функции нами проведен корреляционно-регрессионный анализ. Установлено наличие положительной по направлению прямой средней корреляционной связи между

йодурией и нарушениями менструальной функции ($r=0,46$, при $p<0,001$).

Так как Чувашская Республика расположена в эндемичной зоне дефицита йода, население относится к группе повышенного риска развития йод-дефицитных заболеваний. Природный дефицит йода является региональным фактором риска формирования нарушений менструальной функции.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, по результатам нашего исследования, у девушек-студенток были выявлены медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции: высокий уровень экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости, дефицит витамина D, недостаток поступления йода с продуктами питания, что, очевидно, влияет на состояние репродуктивной функции, в том числе и на нарушения менструальной функции.

2. Организация и проведение первичной профилактики отклонений в функционировании репродуктивной системы, обусловленных экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, дефицитом витамина D и йода, остается на сегодняшний день актуальной задачей для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и организаторов здравоохранения и требует особого контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щепин О. П., Медик В. А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова В. И., Савельева Г. М., Манухина И. Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Tesso D. W., Fantahun M. A., Enquselassie F. Parent-young people communication about sexual and reproductive health in E/Wollega zone, West Ethiopia: implications for interventions. *Reprod. Health*. 2012;9:13. doi: 10.1186/1742-4755-9-13.
4. Хамошина М. Б., Пустотина О. А., Руднева О. Д. Смотреть фактам в лицо. Репродуктивное здоровье подростков и молодежи: демографический потенциал России. *StatusPraesens*. 2013;2(13;05):72–78.
5. Фролова Н. И., Белокриницкая Т. Е. Хронические сальпингоофориты у девушек-студенток как следствие гендерного поведения риска. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2011;4:58–64.
6. Кузнецова Ю. Н., Зильберберг Н. В., Евстигнеева Н. П. Инфекционные заболевания уро-

генитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья. *Лечащий врач*. 2014;11:26–27.

7. Агаджанян Н. А., Радыш И. В., Юсупов Р. А., Ходорович А. М. Экология, качество жизни и репродуктивное здоровье. Казань: Изд-во КГТУ; 2008.

8. Яцкевич Н. М. Гинекологическая заболеваемость студенток: факторы риска, возможности прогнозирования, ранней диагностики, профилактики и реабилитации: Дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2004. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/439516/a/#?page=10>. Ссылка активна на 29.03.18.

9. Гинекология. Под ред. Савельевой Г. М., Бреусенко В. Г. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

10. Мальцева Л. И., Васильева Э. Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013;7(76):42–47.

11. Michael F. Holick. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic. Rev. Bone Miner. Metab*. 2009;7:2–19. doi: 10.1007/s12018-009-9026-x.

12. Halloran B. P., DeLuca H. F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J. Nutr*. 1980;110(8):1573–1580. doi: 10.1093/jn/110.8.1573.

13. Hosseini-Nezhad A., Holick M. F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012;15(6):567–579. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283594978.

14. Hosseini-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.

REFERENCES

1. Shchepin O. P., Medik V. A. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie: uchebnik. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ).
2. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Kulakova V. I., Savel'eva G. M., Manukhina I. B. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).
3. Tesso D. W., Fantahun M. A., Enquselassie F. Parent-young people communication about sexual and reproductive health in E/Wollega zone, West Ethiopia: implications for interventions. *Reprod. Health*. 2012;9:13. doi: 10.1186/1742-4755-9-13.
4. Khamoshina M. B., Pustotina O. A., Rudneva O. D. Smotret' faktam v litso. Reproductivnoe zdorov'e podrostkov i molodezhi: demograficheskii potentsial Rossii. *StatusPraesens*. 2013;2(13;05):72–78. (In Russ).
5. Frolova N. I., Belokrinitskaya T. E. Chronic salpingo-oophorites in female students as the result of

2018, том 21, № 2, вып. 2

gender risk behavior. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2011;4:58–64. (In Russ).

6. Kuznetsova Yu. N., Zil'berberg N. V., Evstigneeva N. P. Infektsionnye zabolevaniya urogenital'nogo trakta u podrostkov i molodezhi kak faktor riska formirovaniya narushenii reproduktivnogo zdorov'ya. *Lechashchii vrach*. 2014;11:26–27. (In Russ).

7. Agadzhanyan N. A., Radysh I. V., Yusupov R. A., Khodorovich A. M. *Ekologiya, kachestvo zhizni i reproduktivnoe zdorov'e*. Kazan': Izd-vo KGTU; 2008. (In Russ).

8. Yatskevich N. M. *Ginekologicheskaya zabolevaemost' studentok: faktory riska, vozmozhnosti prognozirovaniya, rannei diagnostiki, profilaktiki i reabilitatsii*. Diss. ... kand. med. nauk. Irkutsk; 2004. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/439516/a#?page=10>. Ssylka aktivna na 29.03.18. (In Russ).

9. *Ginekologiya*. Pod red. Savelevoi G. M., Breusenko V. G. 4-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ).

10. Maltseva L. I., Vasileva E. N. New approaches to assessment of the role of vitamin D in reproductive health of women. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;7(76):42–47. (In Russ).

11. Michael F. Holick. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic. Rev. Bone Miner. Metab*. 2009;7:2–19. doi: 10.1007/s12018-009-9026-x.

12. Halloran B. P., DeLuca H. F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J. Nutr*. 1980;110(8):1573–1580. doi: 10.1093/jn/110.8.1573.

13. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012;15(6):567–579. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283594978.

14. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.

УДК 618.11-006.2

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ ВО ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Дубровина С. О.^{1,3}, Берлим Ю. Д.¹, Красильникова Л. В.⁵, Чирский В. С.⁶, Арешян К. А.¹,
Гимбут В. С.³, Лебеденко Е. Ю.², Михельсон А. А.², Циркунова Н. С.⁴

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

²Кафедра акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия;

³Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344012, ул. Мечникова, 43, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону», 344025, ул. Сарьяна, 85/38, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵Медицинский центр «Центромед», 344000, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 27, Ростов-на-Дону, Россия;

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия;

Для корреспонденции: Красильникова Лилия Викторовна, врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «Центромед», Ростов-на-Дону, e-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

For correspondence: Liliya V. Krasil'nikova, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «Centromed», Rostov-on-Don, e-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

Information about authors:

Dubrovina S. O., <https://orcid.org/0000-0003-2424-2672>

Berlim Y. D., <https://orcid.org/0000-0003-4582-0988>

Krasil'nikova L. V., <https://orcid.org/0000-0002-7638-8334>

Chirsky V. S., <https://orcid.org/0000-0002-5449-8805>

Areshyan K. A., <https://orcid.org/0000-0002-3042-6649>

Gimbut V. S., <https://orcid.org/0000-0002-5608-5328>

Lebedenko E. Y., <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

Mihel'son A. A., <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>

Cirkunova N. S., <https://orcid.org/0000-0003-1945-8129>

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз представляет собой широко распространённое хроническое заболевание, которое манифестирует в раннем репродуктивном возрасте (до 30 лет) и сопровождается болью в малом тазу, нарушениями менструального цикла и бесплодием. Определение факторов, приводящих к появлению, поддержанию и постоянному возникновению новых имплантов, является целью изучения эндометриоза с молекулярной точки зрения. Описание иммуногистохимического профиля эктопического эндометрия было обосновано необходимостью поиска новых элементов в патогенезе эндометриоза, а также потребностью в практическом методе оценки агрессивности и возможности рецидива заболевания с использованием доступных биохимических маркеров. Исследование состояло из гистологического и иммуногистохимического анализов стенок капсул эндометриоидных кист яичников, полученных от 85 пациентов. В ходе работы были выявлены повышенная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в эктопическом эндометрии рецидивирующих кист, а также высокая экспрессия маркера клеточной пролиферации (Ki-67) в эктопическом эндометрии рецидивирующих кист, что характеризует агрессивность их имплантации.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты; рецидив; профилактика.

PREDICTION OF RECURRENCE OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS DURING PRIMARY SURGICAL INTERVENTIONS

Dubrovina S. O.^{1,3}, Berlim Y. D.¹, Krasil'nikova L. V.⁵, Chirsky V. S.⁶, Areshyan K. A.¹, Gimbut V. S.³,
Lebedenko E. Y.², Mihel'son A. A.², Cirkunova N. S.⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Department of Obstetrics and Gynecology № 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

⁴City Hospital №6 of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

⁵Medical Center «Centromed», Rostov-on-Don, Russia

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Endometriosis is a chronic disease of the female genital tract, characterized by the presence of endometrial implants outside the uterine cavity, which leads to a change in pelvic anatomy and the presence of chronic pelvic pain and infertility. From a molecular point of view, the aim of the study of endometriosis is to determine the cause and effect that lead to the emergence and constant emergence of new implants. The study of the immunohistochemical profile of ectopic endometrium may be a new element in the pathogenesis of endometriosis, as well as a practical method for assessing the aggressiveness and the possibility of recurrence of the disease. The study consisted of histological and immunohistochemical analysis of ovarian endometrioid cysts capsule walls obtained from 85 patients. We have identified an increased expression of estrogen and progesterone receptors in the ectopic endometrium of recurrent cysts, which allows us to direct hormonal postoperative treatment. We also identified the high expression of cell proliferation marker Ki-67 in ectopic endometrium of recurrent cysts, which characterizes the aggressiveness of their implantation. Although there are many medical and surgical therapies, treatment of endometriosis should be individual for each patient, taking into account IGH analysis. Consolidation of surgical treatment for prescription drug long-term treatment is indispensable, because endometriosis is a chronic recurrent disease.

Key words: endometriosis cysts; recurrence; prevention.

Эндометриоз – доброкачественная, но агрессивная болезнь, которая представляет собой хроническое заболевание женских половых органов и характеризуется появлением имплантатов эндометрия вне полости матки (чаще всего в брюшной полости и в области таза). Следствием развития данной патологии является изменение анатомии таза, что в результате приводит к возникновению хронической тазовой боли и бесплодия у женщин в возрасте 15–49 лет. В настоящее время отсутствует единый консенсус относительно патогенетических механизмов развития эндометриоза и принципов его терапии. Прогрессирование эндометриоза состоит из нескольких этапов: рефлюкс, адгезия, протеолиз, пролиферация, ангиогенез и рубцевание. Несмотря на то, что во многих исследованиях были изучены факторы, которые могут быть задействованы в развитии различных этапов эндометриоза, точные механизмы, с помощью которых это заболевание возникает, остаются неясными. Во всем мире около 5 % женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом, и считается, что болезнь является основной причиной бесплодия [1].

Имплантация и выживаемость клеток эктопического эндометрия, а также клинические проявления эндометриоза, вероятно, являются конечной частью комплекса аномальных биологических процессов. С молекулярной точки зрения целью изучения эндометриоза как заболевания является выявление причины и результата, приводящих к формированию и постоянному повторному появлению эндометриозных гетеротопий, к чему все чаще обращаются в фундаментальных исследованиях. Изучение иммуногистохимического профиля эктопического эндометрия может представлять собой новый элемент исследования патогенеза эндометриоза, а также практический метод оценки агрессивности и вероятности рецидивирования заболевания [2; 3].

Конечным результатом является назначение более эффективного гормонального лечения пациенткам в зависимости от иммуногистохимического профиля эндометриозных имплантатов продолжи-

тельностью на средний или длительный срок, которое будет проводиться до тех пор, пока женщины не решат реализовать свою репродуктивную функцию.

Цель исследования – изучить иммуногистохимический профиль стенок эндометриозных кист пациенток с последующим рецидивом кист и без рецидива для определения прогностических маркеров рецидива заболевания после оперативного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе выполнялось изучение иммуногистохимического профиля стенок первичных и рецидивирующих кист, на втором – проводился поиск маркеров прогноза рецидива эндометриозных кист яичников путем сравнения стенок эндометриозных кист яичников женщин, у которых случился рецидив, с женщинами без рецидива.

В исследование были включены 84 женщины с эндометриозными кистами яичников (ЭКЯ). 69 пациенток с впервые выявленными эндометриозными кистами яичников составили I группу наблюдения. Во II группу вошли 15 женщин с рецидивирующими ЭКЯ. Всем пациенткам выполнено оперативное лечение лапароскопическим доступом в объеме цистэктомии с использованием инструментария фирмы Karl Storz (Германия) с последующим гистологическим исследованием материала. Иммуногистохимическое исследование выполняли с помощью иммуногистостейнера Bondmax фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител (DAKO, Великобритания; Lab Vision, США) к рецепторам эстрогенов и прогестерона, маркеру пролиферативной активности клеток (ядерному негистоновому белку Ki-67). Данные антигены были выбраны на основании их участия в контроле фундаментальных процессов – пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, в эстроген- и прогестерон-посредованных сигнальных каскадах [4].

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток I группы составил $28,93 \pm 6,02$ лет, II группы – $31,4 \pm 4,97$ ($p > 0,05$).

Согласно результатам иммуногистохимического профиля в стенках ЭКЯ, полученным на первом этапе исследования, экспрессия рецепторов эстрадиола в I группе составила в среднем 1 балл, что было достоверно ниже, чем в образцах, полученных у женщин с рецидивирующими ЭКЯ – 2 балла ($p < 0,05$). При оценке экспрессии прогестероновых рецепторов статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не было выявлено: экспрессия оказалась одинаково высокой (3 балла) как в I, так и во II группах ($p > 0,05$). Сравнительный анализ уровня белка Ki-67 в стромальной ткани показал, что он был выше у исследуемых пациенток во II группе – 5 % ($p < 0,05$). У пациенток II группы также отмечено статистически значимое повышение маркера пролифе-

рации Ki-67 в железистой ткани (17 %) по сравнению с пациентками I группы (7 %) ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, по результатам нашего исследования, маркер пролиферации Ki-67 как в стромальной, так и в железистой ткани оказался достоверно выше в стенке рецидивирующих эндометриодных кист.

Путем построения Рос-кривой найдены прогностические иммуногистохимические маркеры рецидива ЭКЯ. Нами были определены точки, в которых мы можем предсказать возможный рецидив болезни после проведения первой операции. Если уровень экспрессии рецепторов эстрадиола составляет более полутора баллов, а Ki-67 в железистой ткани более 24,5 %, то с высокой чувствительностью (93,3 %) и специфичностью (100 %) мы можем предсказать рецидив заболевания в случае отсутствия гормональной терапии в послеоперационном периоде (рис. 1, 2).

Таблица 1

Экспрессия рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki-67

	I группа				II группа			
	N	Медиана	Q1	Q3	N	Медиана	Q1	Q3
Рецепторы эстрадиола	69	1	1	1	15	2	1	2
Рецепторы прогестерона	69	3	3	3	15	3	3	3
Ki-67 строма	69	2	2	2	15	5	4	5
Ki-67 железа	69	7	6	9	15	17	16	20

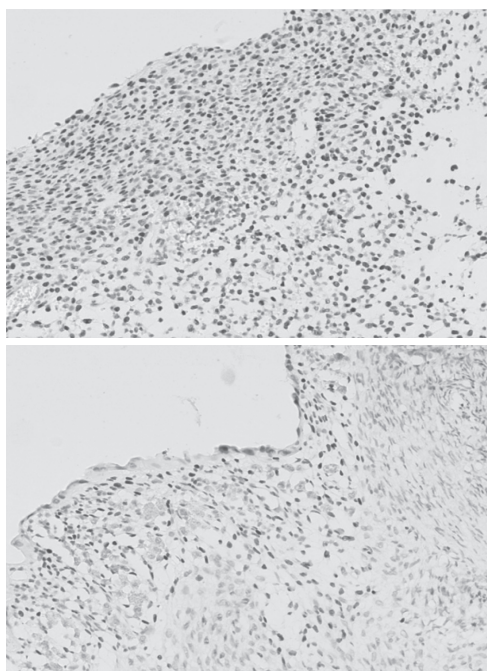


Рис. 1. Сравнение уровня экспрессии рецепторов эстрадиола в стенках первичных эндометриодных кист яичников, с рецидивом и без рецидива. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$.

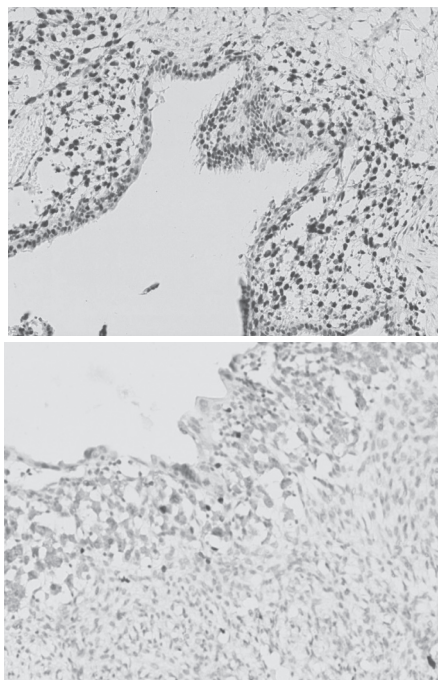


Рис. 2. Сравнение уровня Ki-67 в железистой ткани стенок первичных эндометриодных кист яичников, с рецидивом и без рецидива. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Kahyaoglu I. с соавторами, анализируя индекс пролиферации Ki-67 в эктопическом и эутопическом эндометрии, обнаружил увеличение пролиферативного индекса параллельно с увеличением стадии эндометриоза у 38 пациенток с эндометриозом и у 21 женщины из контрольной группы. Кроме того, была определена корреляция между индексом пролиферации и уровнем СА-125. Таким образом, по мнению авторов, клетки с повышенным пролиферативным потенциалом приобретают автономию по такому же пути, как и клетки опухолей. Таким путем эндометриоз поражает окружающие ткани, изменяет анатомию и вызывает спаечный процесс. Повышение уровня Ki-67 демонстрирует этот патологический процесс, что дает возможность использовать его в качестве прогностического маркера рецидива заболевания [5].

В отличие от этих исследований, Scotti S. и соавт. в своей работе, посвященной изучению пролиферативного и инвазивного характера эндометриоза с использованием маркеров Ki-67 и Е-кадгерина, пришли к выводу, что эпителиальные клетки в эндометриодных поражениях проявляют скорее инвазивную активность с тенденцией к дифференцировке, чем гиперпролиферативную [6].

По результатам нашего исследования, сравнительный анализ экспрессии рецепторов половых стероидов между первичным и рецидивным эндометриозом яичников выявил различие в экспрессии рецепторов эстрадиола. Достоверно выше экспрессия была выявлена в ткани рецидивирующих кист по сравнению с первичным поражением. Биологически значимое количество эстрогенов производится в ткани эндометриодных имплантов из-за аномальной активности стероидогенезного каскада. Количество эстрогенов играет решающую роль в развитии заболевания. Высокий уровень эстрогенов способствует распространению клеток эндометриодных гетеротопий, что приводит к возникновению хронической тазовой боли и бесплодию. Эстроген поддерживает выживание и распространение ткани эндометриоза. Наличие рецепторов эстрогенов в имплантатах эндометриоза подтверждает чувствительность этой ткани к действию эстрогена [7]. Полученные нами данные подтверждают участие рецепторов эстрадиола в патогенезе эндометриоза яичников как промоторов пролиферации гормон-зависимых тканей репродуктивного тракта женщины.

Несмотря на результаты, опубликованные Attia G. R. и соавт. в 2000 году [8], мы идентифицировали высокий уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эндометриодной ткани, как при рецидиве заболевания, так и при первичном течении, что

объясняет клинический ответ этого заболевания при лечении прогестероном. Рефрактерность к терапии гестагенами в некоторых случаях объясняется чрезвычайно низким уровнем рецепторов прогестерона в ткани эндометриоза.

Перед научным мировым сообществом несколько лет назад был поставлен вопрос о том, какие показатели во время оперативного вмешательства позволят предвидеть возможность рецидива данного заболевания. Для поиска прогностических маркеров рецидива ЭКЯ на втором этапе нашего исследования мы выполнили сравнение эктопического эндометрия женщин, у которых не случился рецидив, с эктопическим эндометрием женщин с рецидивом в анамнезе. Результатом нашей работы стало построение Рос-кривой, на которой были определены точки, в которых мы можем предсказать возможный рецидив болезни после проведения первой операции. Недавние систематические литературные обзоры [9; 10] убеждают в эффективности длительного назначения (18–24 месяцев) комбинированных оральных контрацептивов в послеоперационном периоде, что поддерживается Европейским обществом по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка плана профилактики, то есть вторичная профилактика, необходима для улучшения качества жизни и повышения фертильности у женщин, страдающих хроническим эндометриозом, что обусловлено увеличением частоты послеоперационных рецидивов эндометриом и связанных с ними осложнений. Анализируя и принимая во внимание полученные нами данные, можно прибегнуть к назначению длительных курсов комбинированных оральных контрацептивов не у всех пациенток, а только в случаях прогнозируемых рецидивов.

Недостатком данной работы является ограниченное количество проведенных исследований. Следовательно, для окончательного подтверждения полученных результатов, несомненно, требуется значительно большее число наблюдений женщин с данной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huang X. I., Zhao W., Li Y., Kang S. Association between nm23 gene polymorphisms and the risk of endometriosis. *Biomed. Rep.* 2015;3(6):874–878. doi: 10.3892/br.2015.511.

2. Gargett C. E., Nguyen H. P., Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(4):235–251. doi: 10.1007/s11154-012-9221-9.
3. Gargett C. E., Schwab K. E., Deane J. A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(2):137–163. doi: 10.1093/humupd/dmv051.
4. Стрыгина В. А., Булатова Л. С., Садовникова Е. А., Хамзин Э. З. Патогенетическое обоснование рецидивирующих эндометриозных образований яичников. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016;LXV(спецвып.):47.
5. Kahyaoglu I., Kahyaoglu S., Moraloglu O., Zengeroglu S., Sut N., Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2012;51(3):393–396. doi: 10.1016/j.tjog.2012.07.013.
6. Scotti S., Regidor P. A., Schindler A. E., Winterhager E. Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(7):610–617.
7. Nnoaham K. E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C., Jenkinson C., Kennedy S. H., Zondervan K. T.; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011;96(2):366–373.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
8. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(8):2897–2902. doi: 10.1210/jcem.85.8.6739.
9. Yeung P. Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014;41(3):371–383. doi: 10.1016/j.ogc.2014.05.002.
10. Vercellini P., DE Matteis S., Somigliana E., Buggio L., Frattaruolo M. P., Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013;92(1):8–16. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01470.x.
11. Brătilă E., Brătilă C. P., Comandașu D. E., Băușic V., Vlădescu C. T., Mehedințu C., Berceanu C., Cîrstoiu M. M., Mitroi G., Stănculescu R. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2015;56(4):1301–1307.
1. Huang X. I., Zhao W., Li Y., Kang S. Association between nm23 gene polymorphisms and the risk of endometriosis. *Biomed. Rep.* 2015;3(6):874–878. doi: 10.3892/br.2015.511.
2. Gargett C. E., Nguyen H. P., Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(4):235–251. doi: 10.1007/s11154-012-9221-9.
3. Gargett C. E., Schwab K. E., Deane J. A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(2):137–163. doi: 10.1093/humupd/dmv051.
4. Strygina V. A., Bulatova L. S., Sadovnikova E. A., Khamzin E. Z. Patogeneticheskoe obosnovanie retsidiviruyushchikh endometrioidnykh obrazovaniy yaichnikov. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2016;LXV(spetsvyp.):47. (In Russ).
5. Kahyaoglu I., Kahyaoglu S., Moraloglu O., Zengeroglu S., Sut N., Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2012;51(3):393–396. doi: 10.1016/j.tjog.2012.07.013.
6. Scotti S., Regidor P. A., Schindler A. E., Winterhager E. Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(7):610–617.
7. Nnoaham K. E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C., Jenkinson C., Kennedy S. H., Zondervan K. T.; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011;96(2):366–373.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
8. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(8):2897–2902. doi: 10.1210/jcem.85.8.6739.
9. Yeung P. Jr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014;41(3):371–383. doi: 10.1016/j.ogc.2014.05.002.
10. Vercellini P., DE Matteis S., Somigliana E., Buggio L., Frattaruolo M. P., Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013;92(1):8–16. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01470.x.
11. Brătilă E., Brătilă C. P., Comandașu D. E., Băușic V., Vlădescu C. T., Mehedințu C., Berceanu C., Cîrstoiu M. M., Mitroi G., Stănculescu R. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2015;56(4):1301–1307.

REFERENCES

1. Huang X. I., Zhao W., Li Y., Kang S. Association between nm23 gene polymorphisms and the risk of

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ: РОЛЬ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ершова Е. Г.², Гальченко А. И.¹, Брусенцов И. Г.¹, Абраменко Н. А.³

¹Кафедра акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, проспект Ленина, 40, Барнаул, Россия;

²КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», 656019, ул. Попова, 29, Барнаул, Россия;

³КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», 656045, ул. Фомина, 154, Барнаул, Россия;

Для корреспонденции: Гальченко Анжелика Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: calchenko-ang@mail.ru

For correspondence: Anzhelika I. Galchenko, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, e-mail: calchenko-ang@mail.ru

Information about authors:

Yershova Ye. G., <https://orcid.org/0000-0002-1345-7056>

Galchenko A. I., <https://orcid.org/0000-0003-3013-7764>

Brusentsov I. G., <https://orcid.org/0000-0002-1364-1937>

Abramenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3672-1099>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить важнейшие аспекты материнской смертности в Алтайском крае, её частоту, причины, дефекты оказания квалифицированной медицинской помощи на различных уровнях.

Проведен конфиденциальный аудит материнской смертности за период 2009–2016 гг. Проанализированы обезличенные копии первичной медицинской документации.

Выявлено, что среди причин материнской смертности лидирующие позиции занимали экстрагенитальные заболевания. Чаще всего это тромбофилические состояния, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания. Прямые акушерские причины составили 10 % (преэклампсия, кровотечения, разрыв матки). Отмечено снижение случаев материнской смертности на первом уровне оказания медпомощи на 20 %, что связано с внедрением в практику автоматизированного рабочего места «Регистр беременных». Дефекты оказания помощи включали организационные мероприятия (своевременность оказания профильной по экстрагенитальной патологии помощи), лечебно-диагностические мероприятия (трактовка клинических данных, оценка тяжести состояния, квалификация кадров), ошибки организации экстренной помощи при эвакуации. Непредотвратимые случаи летальности от прямых акушерских причин в основном были обусловлены социальным фактором.

Ключевые слова: материнская смертность; регистр беременных; маршрутизация; телемедицина; социальный фактор.

REGIONAL PECULIARITIES OF MATERNAL MORTALITY DYNAMICS: ROLE OF TELEMEDICAL TECHNOLOGIES

Yershova Ye. G.², Galchenko A. I.¹, Brusentsov I. G.¹, Abramenko N. A.³

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Perinatal Center (Clinical) of the Altai Territory, Barnaul, Russia

³Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia

SUMMARY

Purpose of research – to study the most important aspects of maternal mortality in the Altai Territory, its frequency, causes, defects in the provision of qualified medical care at various levels.

A confidential audit of maternal mortality for 2009–2016 was conducted. Anonymous copies of the primary medical documentation are analyzed.

It was revealed that among the causes of maternal mortality, extragenital diseases occupied the leading positions. Most often, these are thrombophilic conditions, cardiovascular and infectious diseases. Direct obstetric causes accounted for 10 % (preeclampsia, bleeding, uterine rupture). A decrease in the incidence of maternal mortality at the first level of medical assistance by 20 % is noted, which is due to the introduction of the automated workplace «Register of Pregnant Women» in practice. Defects in the provision of assistance included organizational measures (timeliness of rendering specialized for extragenital pathology of care), therapeutic and diagnostic measures (interpretation of clinical data, assessment of severity of the condition, personnel qualification), mistakes in the organization of emergency assistance during evacuation. The unavoidable cases of mortality from direct obstetric causes were mainly due to the social factor.

Key words: maternal mortality; register of pregnant women; routing; telemedicine; social factor.

Профилактика и снижение материнской смертности являются одними из важнейших направле-

ний деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации, органов и учреждений

здравоохранения субъектов Российской Федерации. Несмотря на то, что в структуре общей смертности населения материнская смертность (МС) составляет незначительный удельный вес (0,015 %), эта цифра является интегрированным показателем работы не только службы охраны материнства и детства и системы здравоохранения в целом, но и социального благополучия общества [1]. Мероприятия по снижению материнской смертности в последние годы осуществляются в комплексе мер, определённых законодательными и ведомственными нормативно-правовыми актами в части охраны материнства и детства, развития и модернизации системы здравоохранения [2–6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ всех случаев материнской смертности в Алтайском крае в период с 2009 по 2016 годы. Изучались обезличенные копии первичной медицинской документации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период 2009–2016 гг. в Алтайском крае зарегистрировано 50 случаев смертей, относящихся к категории материнских. В 2009 году показатель материнской смертности составлял 42,1 на 100000, родившихся живыми, в 2016 году зарегистрировано 2 случая МС, рекордно низкий показатель составил 6,9 на 100000, родившихся живыми.

Значимая роль в значительном снижении материнской смертности принадлежит созданию и внедрению автоматизированного рабочего места врача (АРМ) «Регистр беременных», так как в регионе 25 % беременных женщин состоят в группе высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений [7; 8]. К концу 2015 года все территории края обеспечены АРМ «Регистр беременных». Необходимость создания этой программы изначально была связана со сложной инфраструктурой оказания акушерской помощи в Алтайском крае, обусловленной её региональными особенностями – низкой плотностью населения и обширной территорией [9; 10].

Лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности в регионе занимают различные экстрагенитальные заболевания, которые за последние 7 лет составили 58 % от общего числа случаев. Среди соматической патологии наиболее часто встречались заболевания, связанные с тромбофилическими состояниями (тромбозы мозговых артерий, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбозы сосудов селезенки с последующим их разрывом), сердечно-сосудистые заболевания и различные проявления инфекцион-

ных заболеваний (неакушерский сепсис, пневмония, гепатит).

Прямые акушерские причины (преэклампсия, кровотечения, разрыв матки) в общей сложности составили 10 %. Следует отметить, что все массивные акушерские кровотечения, в том числе при разрыве матки с материнской летальностью (3 случая) были связаны с домашними родами у женщин из группы социального риска, не состоявших под наблюдением врача и скрывавших факт беременности. В 12 % случаев отмечались трудно управляемые причины с высокой летальностью – воздушная эмболия и эмболия околоплодными водами.

До 2012 года ежегодно в структуре причин материнских смертей встречались осложнения абортa (септические) и внематочная беременность. На долю этих осложнений пришлось 10 %. Осложненные септические аборты имели место у женщин из социально незащищенных слоев, применивших криминальное вмешательство или поздно обратившихся за медицинской помощью при самопроизвольном прерывании беременности.

Практически ежегодно встречаются анестезиологические осложнения в акушерстве (аспирационный синдром, трудная интубация), которые также в структуре причин МС составили 10 % случаев.

При анализе МС по месту смерти выявлено, что за последние 7 лет в значительной степени уменьшилось количество случаев на первом уровне – 20 %, из которых 70 % произошли на догоспитальном этапе, что свидетельствует о влиянии на составляющую показателя МС социального фактора (отсутствие медицинского наблюдения или позднее обращение за помощью), а также о неудовлетворительной организации экстренной помощи на этапах эвакуации.

В учреждениях родовспоможения второй группы МС встречалась в 33 % случаев. В совокупности при экспертизе случаев дефекты и замечания касались как организационных мероприятий (своевременность консультации профильных специалистов и перевода в соответствующее отделение, консультативной помощи специалистов краевого центра медицины катастроф и краевых лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), информирования руководства ЛПУ и предоставления хирургической и высокотехнологичной помощи при экстрагенитальной патологии), так и лечебно-диагностических мероприятий (правильность трактовки клинических данных, оценка тяжести состояния, квалификация медицинских кадров). Структура материнской смертности в Алтайском крае по причинам за 2009–2016 гг. представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура материнской смертности в Алтайском крае по причинам за 2009- 2016 гг. (%)

Осложнения	%
Экстрагенитальная патология	58
Аборты	6
Внематочная беременность	4
Анестезиологические осложнения	10
Преэклампсия	2
Эмболии (воздушная и околоплодными водами)	12
Кровотечения + разрыв матки	8

ОБСУЖДЕНИЕ

При экспертизе случаев на краевой комиссии по родовспоможению непредотвратимыми были признаны 70 % случаев. Основную долю среди них составила экстрагенитальная патология. Следует отметить, что все случаи материнской летальности от прямых акушерских причин комиссионно были признаны непредотвратимыми в основном из-за социального поведения пациенток (не состоявшие на учете, домашние роды, позднее обращение (или его отсутствие) за медицинской помощью).

Предотвратимыми и условно предотвратимыми были признаны 30 % случаев материнской смертности.

Для снижения уровня материнской смертности в Алтайском крае необходимо:

- дальнейшее развитие и совершенствование электронной программы «Регистр беременных»;
- дальнейшее развитие дистанционного консультативного центра с функцией непрерывного мониторинга за всеми случаями тяжелых акушерских осложнений, когда предполагается высокий риск неблагоприятного исхода;
- организация и проведение на рабочих местах тренингов для отработки алгоритмов действия при оказании медицинской помощи в экстренных акушерских ситуациях;
- повышение доступности медико-психологической и социальной помощи, включающее подготовку специализированных кадров и открытие дополнительных кабинетов медико-психологической помощи, организация их работы в условиях полного информационного взаимодействия по принципу прямой и обратной связи между врачами акушерами-гинекологами, социальными работниками и психологами;

- подготовка высококвалифицированных специалистов различного профиля для работы в женских консультациях с углубленным изучением особенностей профилактики и лечения экстрагенитальных заболеваний при беременности;
- совершенствование практических навыков работы акушерских анестезиологов-реаниматологов на постоянной основе с привлечением к работе в многопрофильных стационарах, оказывающих медицинскую помощь больным с наиболее тяжелой патологией.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, соблюдение принципов маршрутизации беременных в акушерские стационары в соответствии со степенью риска развития осложнений повлияло на снижение показателя материнской смертности за счет уменьшения частоты встречаемости тяжелых акушерских осложнений в учреждениях первой группы.

2. Высокий уровень заболеваемости женщин фертильного возраста до 30 лет влияет на структуру причин материнской смертности, в которой превалирует экстрагенитальная патология.

3. Прямые акушерские причины материнской смертности на протяжении последних 7 лет сведены к единичным случаям. Внедрение в практику клинических протоколов и рекомендаций позволило нивелировать случаи послеродового сепсиса, тяжелого акушерского травматизма и кровотечений, допущенных в акушерских стационарах.

4. Социальный фактор сохраняет свое влияние на показатели управляемости случаев материнской смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова О. Г., Шувалова М. П., Гусева Е. В., Рябинкина И. Н. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:121–124.
2. Степанов В. В., Шаклейн А. В., Левин О. Б., Хоптян Д. А. Анализ материнской смертности на территории Новосибирской области, пути снижения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;1:147–149.
3. Бразовский К. С., Демкин В. П., Пеккер Я. С., Рязанцева Н. В. Технологии телемедицины – инструмент оптимизации ресурсов в здравоохранении. *Вестник науки Сибири*. 2012;2(3):117–122.
4. Кошелев И. А. Тенденции развития телемедицинских технологий в современном мире. *Медицинский альманах*. 2010;1:13–17.
5. Ohara M., Shimizu Y., Satoh H., Kasai T., Takano S., Fujiwara R., Furusawa Y., Kameda S., Matsumura T., Narimatsu H., Kusumi E., Kodama Y., Kami M., Murashige N., Suzuki M. Safety and usefulness of emergency maternal transport using helicopter. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008;34(2):189–194. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00756.x.
6. Wrede S., Benoit C., Einarsdottir T. Equity and dignity in maternity care provision in Canada, Finland and Iceland. *Can. J. Public. Health.* 2008;99(Suppl 2):16–21.
7. Современные диагностические и лечебные технологии: сборник научно-практических работ, посвященный 20-летию Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края». Под ред. Федоровского А. Ф. Барнаул: Графикс; 2013:541–545.
8. Ремнева О. В., Бельницкая О. А., Кравцова Е. С., Фильчакова О. Н. Родоразрешение женщин из групп высокого риска. *Интранатальная оценка состояния плода: учебное пособие*. Барнаул: АГМУ; 2016.
9. Костин В. И., Колядо В. Б., Дорофеев Ю. Ю. Построение региональной телемедицинской системы в регионе с низкой плотностью населения (на примере Ханты-Мансийского автономного округа Югры). *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(2):84–87.
10. Мелерзанов А., Натензон М. Телемедицинские технологии – эффективный инструмент организации медицинской помощи сельскому населению. *Врач*. 2016;9:82–86.

REFERENCES

1. Frolova O. G., Shuvalova M. P., Guseva E. V., Ryabinkina I. N. Maternal mortality at the present stage of development of the healthcare system. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;12:121–124. (In Russ).
2. Stepanov V. V., Shaklein A. V., Levin O. B., Hoptyan D. A. Analysis of maternal death-rate on territory of the Novosibirsk Region, way of the reduction. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2008;1:147–149. (In Russ).
3. Brazovskii K. S., Demkin V. P., Pekker Ya. S., Ryazantseva N. V. Tekhnologii telemeditsiny – instrument optimizatsii resursov v zdravookhraneni. *Vestnik nauki Sibiri*. 2012;2(3):117–122. (In Russ).
4. Koshelev I. A. Tendentsii razvitiya telemeditsinskikh tekhnologii v sovremennom mire. *Meditinskii al'manakh*. 2010;1:13–17. (In Russ).
5. Ohara M., Shimizu Y., Satoh H., Kasai T., Takano S., Fujiwara R., Furusawa Y., Kameda S., Matsumura T., Narimatsu H., Kusumi E., Kodama Y., Kami M., Murashige N., Suzuki M. Safety and usefulness of emergency maternal transport using helicopter. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008;34(2):189–194. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00756.x.
6. Wrede S., Benoit C., Einarsdottir T. Equity and dignity in maternity care provision in Canada, Finland and Iceland. *Can. J. Public. Health.* 2008;99(Suppl 2):16–21.
7. Sovremennye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii: sbornik nauchno-prakticheskikh rabot, posvyashchennyi 20-letiyu Kraevogo gosudarstvennogo byudzhnogo uchrezhdeniya zdravookhraniya «Diagnosticheskii tsentr Altaiskogo kraya». Pod red. Fedorovskogo A. F. Barnaul: Grafiksk; 2013:541–545. (In Russ).
8. Remneva O. V., Bel'nitskaya O. A., Kravtsova E. S., Fil'chakova O. N. Rodorazreshenie zhenshchin iz grupp vysokogo riska. *Intranatal'naya otsenka sostoyaniya ploda: uchebnoe posobie*. Barnaul: AGMU; 2016. (In Russ).
9. Kostin V. I., Kolyado V. B., Dorofeyev Y. Y. Development of regional telemedicine system in a region with low population density (by example of Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Tomsk)*. 2014;29(2):84–87. (In Russ).
10. Melerzanov A., Natenzon M. Telemedicine technologies are an effective tool for medical care to the rural population. *Vrach*. 2016;9:82–86. (In Russ).

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Косолапова Н. В., Гадирли Г. Н., Амосова С. А.

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

Для корреспонденции: Косолапова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gerikae@mail.ru

For correspondence: Natalia V. Kosolapova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: gerikae@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>

Kosolapova N. V., <http://orcid.org/0000-0001-7140-8271>

Gadirli G. N., <http://orcid.org/0000-0002-9464-5621>

Amosova S. A., <http://orcid.org/0000-0001-8165-8776>

РЕЗЮМЕ

Проблема ожирения представляет угрозу здоровью населения Земли, причем количество лиц, страдающих этим заболеванием, прогрессивно увеличивается. Имеется большое количество исследований относительно характера гестационных осложнений у женщин с ожирением. Цель исследования – выяснить влияние ожирения и метаболического синдрома у женщин на течение беременности, родов, массу тела и состояние новорожденных.

Проведен ретроспективный анализ 190 медицинских карт беременных, рожениц и родильниц, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях, родивших в период с 2015 по 2017 гг. в родильном отделении ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница». Критерий включения в исследование – женщины репродуктивного возраста с индексом массы тела более 30 кг/м². Статистическую обработку полученных данных производили с помощью общепринятых методов вариационно-статистического анализа.

Ожирение выявлено у 4,3 % женщин из всех родивших за данный период, из них 1 степень ожирения диагностирована у 44,7 %, 2 степень – у 37,9 %, 3 степень – у 17,7 % исследуемых, причем данные только части беременных с ожирением 2 и 3 степени свидетельствуют о развитии у них метаболического синдрома, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Частота хронической артериальной гипертензии, гестационной гипертензии и преэклампсии у беременных с ожирением 2 и 3 степени и метаболическим синдромом достоверно выше, чем при ожирении 1 степени и в целом по родильному отделению. Также отмечен достоверный рост родоразрешений путем операции кесарева сечения у женщин с ожирением. Кроме того, нами выявлена тенденция к увеличению средней массы тела новорожденных и к развитию крупного плода. Все это обуславливает необходимость более внимательного контроля состояния беременной с ожирением и метаболическим синдромом, но в первую очередь – коррекции обмена веществ, схемы питания и, соответственно, массы тела женщины на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: беременность; роды; состояние новорожденного; ожирение; метаболический синдром.

INFLUENCE OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME ON PREGNANCY, LABOR AND CONDITION OF NEWBORN INFANT

Ivanov I. I., Lyashenko E. N., Kosolapova N. V., Gadirli G. N., Amosova S. A.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The problem of obesity poses a threat to the health of the world's population, and the number of people suffering from these diseases is progressively increasing. There is a large number of studies on the nature of gestational complications in women with obesity. The aim of the study is to find out the influence of obesity and metabolic syndrome in women on the course of pregnancy, childbirth, body weight and the condition of newborn infant.

A retrospective analysis of 190 medical cards of women, receiving medical in-patient care, gave birth in the period from 2015 to 2017 in the maternity unit of Simferopol Central Clinical Hospital. The inclusion criteria for the study are women of reproductive age with a body mass index greater than 30 kg/m². The statistical processing of the obtained data was carried out using conventional methods of variation-statistical analysis.

Obesity was detected in 4,3 % of all women who gave birth in this period, 1 degree of obesity was diagnosed in 44,7 %, grade 2 in 37,9 %, grade 3 in 17,7 %, and only some pregnant women with obesity of 2 and 3 degrees testify to

the development of metabolic syndrome according to World Health Organization criteria. The frequency of chronic arterial hypertension, gestational hypertension and preeclampsia in pregnant women with obesity 2 and 3 degree and metabolic syndrome is significantly higher than in case of obesity 1st degree and in the whole in maternity ward. There is also a significant increase in delivery by cesarean section in obese women. In addition, a trend has been found to increase the average body weight of newborn infants and to develop a large fetus. All this necessitates a more careful monitoring of the condition of the pregnant woman with obesity and metabolic syndrome, but first of all – the correction of the metabolism, the nutrition scheme and, accordingly, the body weight of the woman at the stage of pre-gravity training.

Key words: pregnancy; labor; condition of newborn infant; obesity; metabolic syndrome.

Проблема ожирения представляет угрозу здоровью населения Земли. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1,7 миллиарда человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 году 40 % мужчин и 50 % женщин будут страдать ожирением. Актуальность проблемы заключается еще и в том, что количество лиц, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается. Этот рост составляет примерно 10 % от их предыдущего количества за каждые 10 лет. В экономически развивающихся странах около 30 % населения имеют избыточную массу тела [1; 2].

В современном мире ожирение и связанный с ним сахарный диабет второго типа, характеризующие развитие метаболического синдрома, признаны ВОЗ неинфекционными эпидемиями в связи с широким распространением, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [1; 3].

Соматические заболевания влияют на течение беременности, родов и послеродового периода. В этой связи в последнее время значительно возрос интерес исследователей к проблеме метаболического синдрома. Метаболический синдром встречается, по данным разных авторов, у 25–45 % населения индустриально развитых стран, имеет при этом широкое распространение среди лиц молодого возраста и относится к числу самых распространенных заболеваний [4; 5].

Согласно критериям ВОЗ, о развитии метаболического синдрома судят по наличию не менее чем двух критериев: артериальная гипертензия (артериальное давление выше 160/90 мм рт. ст.), дислипидемия, ожирение абдоминального типа (индекс массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м²), микроальбуминурия. Специалисты разного профиля редко используют этот диагноз, как правило, подменяя его перечислением отдельных составляющих, таких как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет второго типа и так далее [2].

Согласно данным литературы, имеется большое количество исследований относительно характера гестационных осложнений у женщин с ожирением, с артериальной гипертензией, при наличии сахарного диабета. При этом чаще всего указанные состояния не рассматриваются как отдельные симптомы метаболического синдрома. Более того, не

изучено от какого компонента метаболического синдрома в большей степени зависит наличие или отсутствие различных осложнений гестации [6].

Известно, что метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста часто является причиной невынашивания и ранних потерь беременности, синдрома поликистозных яичников и ановуляторного бесплодия, гиперплазии и рака эндометрия, дисгормональных заболеваний молочных желез. В случае наступления беременности описан ряд осложнений: угроза прерывания беременности, гипотрофия или макросомия плода, фетоплацентарная недостаточность, переносная беременность, развитие преэклампсии, антенатальная гибель плода [3; 7; 8].

Часты и осложнения в родах и послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, дистония плечиков, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств и индукции родов. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем операции кесарева сечения, высока частота репродуктивных потерь [2]. Известно, что выполнение операции кесарева сечения может быть технически трудным у женщин с ожирением, кроме того, риск осложнений анестезии значительно повышен по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес [9–11].

На фоне ожирения и при наличии метаболического синдрома у женщин часто наблюдаются нарушения менструально-овариальной функции и бесплодие [8; 9]. Доказано, что имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и выраженностью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, недостаточностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей. Однако спорным остается вопрос о степени зависимости нарушения репродуктивной функции и выраженности проявлений метаболического синдрома [3; 6; 8].

Цель – выяснить влияние ожирения и метаболического синдрома у женщин на течение беременности, родов, массу тела и состояние новорожденных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ 190 медицинских карт беременных, рожениц

и родильниц, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях, женщин с ожирением, родивших в период с 2015 по 2017 гг. в родильном отделении ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница». Критерий включения в исследование – женщины репродуктивного возраста с ИМТ более 30 кг/м².

Диагностика ожирения осуществлялась на основании индекса массы тела по формуле Кетле (L. A. Quetelet, 1869). Произведен анализ степени ожирения, наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии, паритета, особенностей течения беременности, родов, массы тела и состояния новорожденных. Все женщины были разделены на группы согласно степени ожирения. Проводилось сравнение полученных результатов в исследуемых группах, а также со средними показателями родильного отделения, по данным годовых отчетов.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью общепринятых методов вариационно-статистического анализа с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6.0. (StatSoft, Россия). Для оценки статистической достоверности различий средних величин использовался критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (p), достоверными считали различия средних величин при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ожирение 1 степени диагностировано у 44,7 % (n=84), 2 степени – у 37,9 % (n=73), 3 степени – у 17,7 % (n=33). Хроническая артериальная гипертензия наблюдалась у 10 (4,73 %) исследуемых, гестационная гипертензия – у 4 (4,8 %), 6 (8,2 %) и 2 (6,1 %) беременных с ожирением 1, 2 и 3 степени соответственно, преэклампсия – в 1,2 %, 4,1 % и 5,3 % случаев соответственно.

В структуре сопутствующих заболеваний у беременных с ожирением 1, 2 и 3 степени преобладали варикозное расширение вен нижних конечностей (в 6 %, 5,5 % и 18,8 % случаев соответственно) и анемия у беременных (у 10,7 %, 15 % и 12,1 % женщин соответственно). Миопия обоих глаз наблюдалась у 2,4 % женщин с 1 степенью ожирения и по 12,1 % женщин со 2 и 3 степенью. Миома матки выявлена у 2,7 % беременных со 2 степенью и у 6,1 % женщин с 3 степенью ожирения.

Первыми роды были у 25 женщин с 1 степенью ожирения (29,4 %), у 25 женщин – со 2 степенью ожирения (34,8 %), и у 7 – с 3 степенью ожирения (21,2 %). Вторыми – у 42 женщин с ожирением 1 степени (49,5 %), у 23 (32 %) – 2 степени, у 15 (45,4 %) – 3 степени. Третьи и более роды у женщин с 1 степенью ожирения составили 11,7 % (n=10), со 2 степенью ожирения – 18 % (n=14), с 3 степенью ожирения – 24,3 % (n=8).

Роды в срок наблюдались у 82 (97,6 %) беременных с ожирением 1 степени, 72 (98,6 %) – 2 степени и у 33 (100 %) беременных с ожирением 3 степени, раньше срока родили 2,4 % и 1,4 % женщин с ожирением 1 и 2 степени.

Частота операции кесарева сечения в исследуемых группах составила: 21 (25 %) случай у женщин с ожирением 1 степени, 26 (35,6 %) случаев у женщин с ожирением 2 степени, 10 (30,3 %) случаев у женщин с ожирением 3 степени.

Наиболее частым осложнением родов через естественные родовые пути были разрывы промежности 1–2 степени: 18,8 % (n=16), 9,7 % (n=7), 15,6 % (n=5) у беременных с ожирением 1, 2, и 3 степени соответственно.

В удовлетворительном состоянии родилось 75,6 % новорожденных, в состоянии асфиксии – 24,4 % новорожденных. Масса новорожденных, родившихся от женщин с ожирением 1 степени, составила 3385 ± 100 г, 2 степени – 3657 ± 120 г, 3 степени – 3780 ± 150 г. Рождение крупного плода наблюдалось у 18,8 % (n=16) женщин с ожирением 1 степени, 16,6 % – с ожирением 2 степени и 33,3 % – 3 степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй родов ожирение с ИМТ более 30 кг/м² выявлено у 4,3 % (n=190) женщин. Средний возраст беременных, имеющих ожирение, составил $26,9 \pm 5,2$ лет.

При анализе данных женщин исследуемой группы преобладали пациентки с ожирением 1 степени (44,7 %), меньше было пациенток с ожирением 2 степени (37,9 %), ожирение 3 степени встречалось значительно реже – у 17,7 %. Хроническая артериальная гипертензия наблюдалась у 10 исследуемых из группы женщин с ожирением 2 и 3 степени. Согласно критериям ВОЗ, сочетание ожирения и хронической артериальной гипертензии свидетельствует о развитии метаболического синдрома у этих женщин.

Нами отмечена относительно высокая частота гестационной гипертензии и преэклампсии у беременных с ожирением 2 и 3 степени. Обращает на себя внимание тот факт, что за анализируемый период времени среди всех родивших женщин частота хронической артериальной гипертензии составила 0,7 %, гестационной гипертензии – 0,7 %, преэклампсии – 1 %, что в 2–5 раз меньше, чем в исследуемых группах.

В структуре сопутствующих заболеваний у беременных с ожирением 1, 2 и 3 степени преобладали варикозное расширение вен нижних конечностей и анемия у беременных, причем достоверных различий частоты этих осложнений между исследуемыми группами не выявлено. Миопия обоих

глаз наблюдалась значительно чаще при ожирении 2 и 3 степени, чем у женщин с 1 степенью ожирения.

Роды в срок наблюдались у подавляющего большинства беременных с ожирением 1 и 2 степени и у всех беременных с ожирением 3 степени, раньше срока родили 2,4 % и 1,4 % женщин с ожирением 1 и 2 степени, что ниже средних данных по родильному отделению – 4,2 %.

Частота операции кесарева сечения у всех женщин с ожирением оказалась достоверно выше, чем в среднем по родильному отделению (15,7 %) – 25 %, 35,6 % и 30,3 % соответственно. Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению явились: клинически узкий таз – 56,5 % случаев; антенатальный дистресс плода – 26,1 %; упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции – 5,8 %.

Наиболее частым осложнением родов через естественные родовые пути были разрывы промежности 1–2 степени, причем не выявлено корреляции между степенью ожирения у женщин и частотой разрывов промежности.

Большинство новорожденных в исследуемых группах родились в удовлетворительном состоянии, однако 24,4 % новорожденных родились в состоянии асфиксии. Каждый третий новорожденный, родившийся от матери с третьей степенью ожирения, имел массу тела более 4000 г. Соответственно, нами выявлена тенденция к увеличению средней массы тела новорожденных в зависимости от степени ожирения и развития метаболического синдрома у матери ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного ретроспективного анализа ожирение выявлено у 4,3 % женщин, из них 1 степень ожирения диагностирована у 44,7 %, 2 степень – у 37,9 %, 3 степень – у 17,7 % исследуемых, причем данные только части беременных с ожирением 2 и 3 степени свидетельствуют о развитии у них метаболического синдрома, согласно критериям ВОЗ. Миопия обоих глаз встречалась примерно в 5 раз чаще у женщин с ожирением 2 и 3 степени и метаболическим синдромом, чем 1 степени. Частота хронической артериальной гипертензии, гестационной гипертензии и преэклампсии у беременных с ожирением 2 и 3 степени и метаболическим синдромом достоверно выше, чем при ожирении 1 степени и в целом по родильному отделению. Также отмечен достоверный рост родоразрешений путем операции кесарева сечения у женщин с ожирением соответственно увеличению степени его тяжести. Кроме того, нами выявлена тенденция к увеличению средней массы тела новорожденных и к развитию

крупного плода в зависимости от степени ожирения матери и развития у нее метаболического синдрома.

2. Соответственно, наличие избыточной массы тела и возможное развитие метаболического синдрома повышает риск таких серьезных осложнений беременности, как гестационная гипертензия и преэклампсия, крупный плод, повышает частоту оперативного родоразрешения, причем риск растет соответственно увеличению степени ожирения. Все это обуславливает необходимость более внимательного контроля состояния беременной с ожирением и метаболическим синдромом, но в первую очередь – коррекции обмена веществ, схемы питания и, соответственно, массы тела женщины на этапе прегравидарной подготовки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization – Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles; 2014. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/rus_en.pdf?ua=1. Accessed April 11, 2018.
2. Михалевич С. И., Ещенко А. В. Акушерские проблемы у пациенток с метаболическим синдромом. Медицинские новости. 2011;6:19–22.
3. Ганчар Е. П., Кажина М. В. Метаболический синдром и беременность. Охрана материнства и детства. 2013;2(22):76–80.
4. Тагиева Ф. А. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии. Світ медицини та біології. 2016;2(56):204–206.
5. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059–1062.
6. Шляхто Е. В., Конради А. О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение. Артериальная гипертензия. 2007;13(2):95–112.
7. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2013;11(3):185–188. doi: 10.1089/met.2012.0086.
8. Norman R. J., Masters L., Milner C. R., Wang J. X., Davies M. J. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome Hum. Reprod. 2001;16(9):1995–1998.
9. Prins J. B. Adipose tissue as an endocrine organ. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;16(4):639–651.
10. Dresner M., Brocklesby J., Bamber J. Audit of

the influence of body mass index on the performance of epidural analgesia in labour and the subsequent mode of delivery. *BJOG*. 2006;113(10):1178–1181. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01048.x.

11. Saravanakumar K., Rao S. G., Cooper G. M. The challenges of obesity and obstetric anaesthesia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006;18(6):631–635. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280101019.

REFERENCES

1. World Health Organization – Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles; 2014. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/rus_en.pdf?ua=1. Accessed April 11, 2018.

2. Mikhalevich S. I., Eshenko A. V. Akusherskie problemy u patsientok s metabolicheskim sindromom. *Meditsinskie novosti*. 2011;6:19–22. (In Russ).

3. Ganchar E. P., Kazhina M. V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Okhrana materinstva i detstva*. 2013;2(22):76–80. (In Russ).

4. Tagieva F. A. Metabolicheskii sindrom v akusherstve i ginekologii. *Svit meditsini ta biologii*. 2016;2(56):204–206. (In Russ).

5. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062.

6. Shlyakhto E. V., Konrady A. O. Epidemiology of metabolic syndrome in different regions. Impact of used definitions and prognostic value. *Arterial'naya gipertenziya*. 2007;13(2):95–112. (In Russ).

7. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013;11(3):185–188. doi: 10.1089/met.2012.0086.

8. Norman R. J., Masters L., Milner C. R., Wang J. X., Davies M. J. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 2001;16(9):1995–1998.

9. Prins J. B. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;16(4):639–651.

10. Dresner M., Brocklesby J., Bamber J. Audit of the influence of body mass index on the performance of epidural analgesia in labour and the subsequent mode of delivery. *BJOG*. 2006;113(10):1178–1181. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01048.x.

11. Saravanakumar K., Rao S. G., Cooper G. M. The challenges of obesity and obstetric anaesthesia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006;18(6):631–635. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280101019.

УДК 618.17-053:055.25(1-22):312.921:574

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕВУШЕК

Иванов И. И., Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А.*Кафедра акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;***Для корреспонденции:** Попова-Петросян Елена Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ 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**

В статье представлена сравнительная характеристика полового развития и состояния репродуктивного здоровья у девочек-подростков из разных областей России. В ходе исследования выявлены различия в темпах и сроках полового созревания, состоянии репродуктивного здоровья городских и сельских девочек-подростков в зависимости от влияния комплекса факторов внешней среды.

Ключевые слова: девочки-подростки; репродуктивное здоровье; факторы внешней среды.

INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT ON THE SEXUAL DEVELOPMENT OF GIRLS-TEENAGERS

Ivanov I. I., Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A.*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia***SUMMARY**

In the article a comparative description of sexual development and state of reproductive health of girls-teenagers from the different areas of Russia is presented. During research distinctions in rates and terms of pubescence, state of reproductive health are educed at urban and country girls-teenagers depending on influence of complex factors of environment.

Key words: girls-teenagers; reproductive health; factors of environment.

На внутриутробное развитие плода влияют наследственные факторы и здоровье матери [1–3]. Прогноз репродуктивной функции во многом определяется особенностями пубертатного развития девочки. На наступление и течение периода полового созревания влияют множество факторов: освещенность, географическое положение, питание, соматическая патология, эндогенные интоксикации, дефицит массы тела, ятрогенные влияния, психические и физические нагрузки [4–6]. Перечисленные состояния ослабляют организм девочки и тормозят нормальное течение процесса полового созревания. До настоящего времени считалось, что процессы урбанизации, городская среда приводят к ускорению процессов полового развития, но появились исследования, опровергающие эту точку зрения [7–11].

Цель исследования – оценить уровень полового развития и состояние репродуктивного здоровья у девочек-подростков из разных областей России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Определение степени полового развития проводилось по стандартам М. В. Максимовой, тесты функциональной диагностики (ТФД) включали цитологическое исследование влагалищного отделяемого с подсчетом вагинальной формулы, кариопикнотического индекса и измерение базальной температуры по стандартным методикам. Определение степени оволосения проводилось по шкале Ferriman и Galway. Для определения уровня белковых и стероидных гормонов (фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), прогестерона (П), кортизола (К), тестостерона (Т)) в сыворотке крови мы применяли иммуноферментный метод с использованием диагностической системы «Хема – Медика» (Москва).

Под нашим наблюдением находилось 154 девочки, поступивших в детский клинический санаторий «Здравница» города Евпатории в возрасте от 13 до 17 лет. I группу составили городские девочки.

II группу – сельские. В зависимости от места проживания больные были разделены на подгруппы: девочки 13–14 лет – группа А; девушки 15–17 лет – группа В. Данные обработаны на персональном компьютере с использованием стандартного программного средства Excel пакета Office 2007 и пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У городских и сельских девочек-подростков установлены разные сроки и темпы полового созревания. Так, если у сельских девочек средний возраст наступления менархе составил $11,0 \pm 0,04$ лет, то у городских девочек – $13,0 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). При определении степени оволосения у 11 девочек (27,5 %) гирсутое число (ГЧ) составило $6,5 \pm 0,2$ балла, у 9 (22,5 %) – $9,3 \pm 0,1$ балла. У остальных 20 девочек (50 %) ГЧ в среднем составило $4,5 \pm 0,1$ балла. Частота *асне vulgaris* и жирной кожи – зарегистрировано у 9 (22,5 %) пациенток. Наличие ГЧ $9,3 \pm 0,1$ балла и *асне vulgaris* говорит о пограничной гиперандрогении у 9 (22,5 %) обследованных городских детей. Данное состояние подтверждается лабораторными исследованиями. Содержание тестостерона было достоверно выше на $3,08 \pm 0,06$ нмоль/л по сравнению с данными контрольной группы, на $3,31 \pm 0,07$ нмоль/л – II (А) группы, но не выходило за верхнюю границу нормы ($0,83 \pm 0,12$ нмоль/л). У большинства девушек I (А) группы – 38 (95 %) – менархе позднее, у 2 (5 %) – своевременное. У городских девушек выявлен более высокий процент гинекологических заболеваний. У 18 (45 %) девочек до наступления аменореи периоды полименореи сменялись олигоменореей (с задержкой на 1–2 месяца). У 6 девушек (15 %) месячные к моменту лечения в санатории отсутствовали $18,0 \pm 0,6$ месяцев, у 12 больных (30 %) – $11,0 \pm 0,4$ месяцев. У больных с олигоменореей менструальный цикл редкий, нерегулярный, через $50,0 \pm 25,0$ дней по $2,0 \pm 1,0$ дня. ТФД свидетельствовали об ановуляции у большинства девочек. Кратковременный подъем базальной температуры на $0,25 \pm 0,2^\circ\text{C}$ наблюдался у 6 пациенток (15 %) с олигоменореей. Вторая фаза у них продолжалась $7,0 \pm 1,0$ дней. У большинства обследованных пациенток в данной группе – у 38 (95 %) – выявлен гипоестрогенный тип мазка, кариопикнотический индекс у 23 (57,5 %) не превышал 10–15 %, у 6 (15 %) – гипоплотеиновый.

Тесты функциональной диагностики согласовывались с гормональным обследованием.

В I (А) группе базальный уровень прогестерона снижен и составлял $0,170 \pm 0,009$ нмоль/л ($p < 0,05$). Уровень ФСГ колебался в пределах нижней границы нормы, содержание ЛГ составляло $3,57 \pm 0,30$ Мед/л, что несколько выше, чем у сверстниц кон-

трольной группы – $3,15 \pm 0,20$ Мед/л, и достоверно выше, чем у больных II (А) группы. Концентрация пролактина не отличалась от показателей контрольной группы – $173,3 \pm 22,1$ мМЕ/л ($p > 0,05$). Содержание эстрадиола было несколько выше у сельских девочек, но ниже на $0,19 \pm 0,05$ нмоль/л в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Прогестерон соответствовал базальной концентрации начала фолликулиновой фазы, но не достигал среднего уровня здоровых детей. Уровень кортизола был в пределах физиологической нормы. Содержание тестостерона было достоверно выше на $3,08 \pm 0,06$ нмоль/л по сравнению с данными контрольной группы, на $2,18 \pm 0,07$ нмоль/л по сравнению с девочками II (А) группы, но не выходило за верхнюю границу нормы ($4,60$ нмоль/л).

При рассмотрении возрастной группы 15–17 лет мы обнаружили, что у городских девочек уровни гонадотропных гормонов достоверно снижены в два раза по сравнению с показателями здоровых девушек и в полтора раза меньше по отношению к сельским. Соотношение ЛГ/ФСГ приближалось к физиологическому. Пролактин – $161,7 \pm 14,7$ мМЕ/л, что было ниже на $177,3 \pm 0,5$ мМЕ/л по сравнению со средними значениями контрольной группы ($p < 0,01$), но не выходило за нижнюю границу физиологической нормы. Концентрация эстрадиола и прогестерона на $0,230 \pm 0,004$ нмоль/л и на $0,47 \pm 0,03$ нмоль/л соответственно меньше по сравнению со здоровыми сверстницами. Концентрация кортизола была в пределах физиологической нормы. Во второй группе ФСГ снижен на $2,29 \pm 0,06$ Мед/л, ЛГ – в пределах физиологической нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки темпов полового созревания мы выявили, что у городских девочек подгруппы А отставание развития молочной железы встречалось в 2,5 раза чаще, чем у сельских. У городских девочек 13–14 лет самое низкое содержание эстрадиола – $0,038 \pm 0,017$ нмоль/л в сыворотке крови по сравнению со здоровыми сверстницами и пациентами из II (А) группы. Базальный уровень прогестерона снижен и составлял $0,190 \pm 0,01$ нмоль/л ($p < 0,05$). Обратная картина выявлена при изучении степени полового оволосения у девочек I (А) группы, темпы которого в 4 раза опережали физиологические нормы, что объясняется состоянием пограничной гиперандрогении. ГЧ $9,3 \pm 0,1$ балла и *асне vulgaris* диагностированы у 22,5 % обследованных городских детей. Данное состояние подтвердилось лабораторными исследованиями. Содержание тестостерона было достоверно выше на $3,08 \pm 0,05$ нмоль/л по сравнению с данными контрольной группы и на $3,31 \pm 0,07$ нмоль/л выше, чем у сельских девочек. Уровень ФСГ $2,98 \pm 0,04$ Мед/л

соответствовал данным контрольной группы, концентрация ЛГ – ниже на $0,41 \pm 0,21$ Мед/л по сравнению с показателями здоровых сверстниц ($p < 0,05$) и находилась на нижней границе возрастной нормы.

В возрастной группе 15–17 лет мы обнаружили у 20 (52,6 %) девушек, проживающих в селе, опережающие темпы развития молочных желез, а у 18 (47,4 %) – отставание. В I (В) группе степень полового оволосения отставала в два раза от физиологической нормы, что подтверждается лабораторными данными (концентрация эстрадиола снижена у городских девушек в пять раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$)). Содержание прогестерона было в пределах нижней границы фолликулиновой фазы – $0,19 \pm 0,01$ нмоль/л, что значительно ниже по сравнению со средними показателями здоровых детей в первую фазу цикла. В данной возрастной группе сохранялась тенденция к повышению уровня тестостерона на $2,36 \pm 0,33$ нмоль/л по сравнению с сельскими девочками. Анализ сроков наступления менархе выявил более раннее начало менструаций – $11,0 \pm 0,04$ лет у сельских девочек-подростков по сравнению с городскими – $13,0 \pm 0,09$ лет ($p < 0,05$).

Таким образом, нами установлены различия в темпах и сроках полового созревания у городских и сельских девочек, которые подтвердились исследованием гормонов крови. При проведении сравнительного анализа установлено, что девушки, проживающие в сельской местности, сохранили физиологическое морфофункциональное половое созревание. Девочки села имеют более гармоничное половое развитие, чем их сверстницы из города.

ВЫВОДЫ

1. При проведении исследования установлены различия темпов полового развития городских и сельских девушек. Следовательно, среда обитания оказывает влияние на становление репродуктивной системы. Полученные материалы свидетельствуют об ускоренных темпах полового созревания девушек села по сравнению с городскими.

2. Также нами выявлено у девушек, проживающих в городе, состояние пограничной гиперандрогении, что является неблагоприятным фактором для гармоничного полового развития. Подростки села проживают и воспитываются в более благоприятных экологических условиях с отсутствием дефицита двигательной активности. Это обстоятельство предполагает изменение известной точки зрения, о том, что ускорение (акселерация), в первую очередь, затрагивает детей города, а также ставит под сомнение влияние урбанизации на ускорение развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руднев С. Г., Соболева Н. П., Стерликов С. А., Николаев Д. В., Старунова О. А., Черных С. П., Ерюкова Т. А., Колесников В. А., Мельниченко О. А., Пономарёва Е. Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014.
2. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани. Consilium medicum. 2003;5(6):29–32.
3. Rizolli R. Milk products and bone growth. Bull. Acad. Natl. Med. 2008;192(4):731–737.
4. Храпцова С. Н. Оценка уровня кальция и фосфора в прогнозировании остеопении у детей и подростков. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2007;2:47–50.
5. Маркин Л. Б., Яковлева Э. Б. Детская гинекология: Справочник. К.: Знания; 2004.
6. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. Под ред. Коханевич Е. В. М.: Триада-Х; 2006.
7. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб: ИКФ Фолиант; 2000.
8. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студия; 2002.
9. Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Широкова А. А. Половое развитие городских и сельских девушек-подростков. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(1–3)(61):142–145.
10. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Вихляевой Е. М. 3-е изд., доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2006.
11. Бишарова Г. И., Ширяева О. И., Мацеха Е. П., Огнева Е. Ю. Уровень гонадотропных и половых гормонов у детей и подростков Читинской области. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004;1(2):61–63.

REFERENCES

1. Rudnev S. G., Soboleva N. P., Sterlikov S. A., Nikolaev D. V., Starunova O. A., Chernykh S. P., Eryukova T. A., Kolesnikov V. A., Melnichenko O. A., Ponomareva E. G. Bioimpedance study of body composition in the Russian population. M.: RIO TSNIIOIZ; 2014. (In Russ).
2. Shcheplyagina L. A., Moiseeva T. Yu. Kal'tsii i kost': profilaktika i korrektsiya narushenii mineralizatsii kostnoi tkani. Consilium medicum. 2003;5(6):29–32. (In Russ).

3. Rizolli R. Milk products and bone growth. Bull. Acad. Natl. Med. 2008;192(4):731–737.
4. Khramtsova S. N. Otsenka urovnya kal'tsiya i fosfora v prognozirovanii osteopenii u detei i podrostkov. Obshchestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanii. 2007;2:47–50. (In Russ).
5. Markin L. B., Yakovleva E. B. Detskaya ginekologiya: Spravochnik. K.: Znannya; 2004. (In Russ).
6. Aktual'nye voprosy akusherstva, ginekologii i reproduktologii. Pod red. Kokhanovich E. V. M.: Triada-Kh; 2006. (In Russ).
7. Gurkin Yu. A. Ginekologiya podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachei. SPb: IKF «Foliant»; 2000. (In Russ).
8. Dedov I. I., Semicheva T. V., Peterkova V. A. Polovoe razvitie detei: norma i patologiya. M.: Kolor It Studio; 2002. (In Russ).
9. Popova-Petrosyan H. V., Dovgan A. A., Shirokova A. A. Sexual development of municipal and rural girls-teenagers. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2013;16(1–3)(61):142–145. (In Russ).
10. Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii. Pod red. Vikhlyaevoi E. M. 3-e izd., dop. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. (In Russ).
11. Bisharova G. I., Shiryayeva O. I., Matcekha E. P., Ogneva E. Y. Level of gonadotrophic and sexual hormonums for children and adolescents of the Chita area. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2004;1(2):61–63. (In Russ).

УДК 618.1:618.16-089

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СРАЩЕНИЙ МАЛЫХ ПОЛОВЫХ ГУБ У ДЕВОЧЕК

Иванов И. И., Черипко М. В., Прочан Е. Н., Косолапова Н. В.*Кафедра акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;***Для корреспонденции:** Косолапова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gerikae@mail.ru**For correspondence:** Natalia V. Kosolapova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: gerikae@mail.ru**Information about authors:****Ivanov I. I.**, <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>**Cheripko M. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-4601-0194>**Prochan E. N.**, <http://orcid.org/0000-0003-0590-2233>**Kosolapova N. V.**, <http://orcid.org/0000-0001-7140-8271>**РЕЗЮМЕ**

В статье приведены результаты клинико-статистического анализа медицинской документации 29 девочек в возрасте от 3 месяцев до 7 лет, у которых при проведении гинекологического осмотра было диагностировано сращение малых половых губ. Анализ полученных данных показал, что для возникновения сращений малых половых губ наибольшее значение имеет аллергический фактор, воспалительные заболевания наружных половых органов и патология мочевого пузыря. Соответственно, профилактика, своевременное выявление и коррекция этих заболеваний у девочек дошкольного возраста позволит снизить частоту сращений малых половых губ и их рецидивирования.

Предложен следующий подход к лечению сращений малых половых губ у девочек: оперативному разделению подлежат только тотальные и частично субтотальные сращения с нарушением мочеиспускания и развитием вторичных воспалительных процессов наружных половых органов и органов мочевого пузыря. Во всех остальных случаях менее травматичным и более эффективным методом лечения являются аппликации эстриол-содержащего крема на область сращений до их полного разделения. Частичные бессимптомные сращения, незначительно закрывающие половую щель и не приводящие к развитию вторичных воспалительных процессов, подлежат динамическому наблюдению без лечения с обязательным соблюдением диеты и правил личной гигиены.

Ключевые слова: девочки дошкольного возраста; сращение малых половых губ; лечение; рецидив.

MODERN APPROACH TO TREATMENT OF LABIAL ADHESIONS IN GIRLS

Ivanov I. I., Cheripko M. V., Prochan E. N., Kosolapova N. V.*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia***SUMMARY**

The article presents the results of a clinical and statistical analysis of medical documentation of 29 girls aged 3 months to 7 years, who were diagnosed with labial adhesions. The analysis of the obtained data showed the most important for the appearance of labial adhesions is allergic factor, inflammatory diseases of vulva and pathology of urinary system. Accordingly, prevention, timely detection and correction of these diseases might help to reduce the incidence of labial adhesions and their recurrence in girls of preschool age.

The following approach to the treatment of labial adhesions in girls is proposed. Only total and partially subtotal labial adhesions with arrest of urination and development of secondary inflammatory processes of the external genital organs and organs of the urinary system are the subject to operative separation. In all other cases, a less traumatic and more effective method of treatment is the application of estriol-containing cream to the area of adhesions until they are completely separated. Partial asymptomatic adhesions that slightly close the genital cleft and do not lead to the development of secondary inflammatory processes are subject to dynamic observation without treatment, with the obligatory observance of diet and personal hygiene rules.

Key words: girls of young age; labial adhesions; treatment; relapse.

Сращения малых половых губ (лабиальные адгезии, лабиальные агглютинации, адгезии вульвы, синехии вульвы) являются частой клинической находкой у детей дошкольного возраста. Они определяются как сращение (слипание) малых половых губ по средней линии и по задней спайке [1; 2]. Па-

тология впервые описана еще в XVIII веке, но остается актуальной и в наши дни, в литературе есть данные о росте частоты сращений половых губ в последние 5–10 лет [3].

Этиология и патогенез первичного развития сращений малых половых губ и их дальнейшего ре-

цидива остаются неясными. Многие исследователи указывают на полиэтиологичность заболевания, выделяя значимую роль наличия воспалительного процесса слизистой оболочки вульвы и влагалища, низкого уровня эстрогенов, присутствия факторов, вызывающих раздражение слизистой оболочки малых половых губ, аллергических и дерматологических заболеваний у таких детей [4–7].

Первичные сращения малых половых губ чаще развиваются у девочек в возрасте от трех месяцев до шести лет. Клиническое течение чаще бессимптомное, но иногда присутствуют жалобы со стороны мочеполовых органов. Длительное персистирование сращений со значительным закрытием отверстия половой щели может привести к нарушению оттока мочи и влагалищных выделений, приводя к развитию вторичного инфицирования органов мочевыделительной системы. При тотальных сращениях может наблюдаться острая задержка мочи [8].

В связи с отсутствием системных знаний об этиопатогенезе сращений малых половых губ у девочек выбор лечебной тактики и оптимальные рекомендации по профилактике заболевания крайне затруднительны, что приводит к разнообразным, зачастую необоснованно травматичным, лечебным воздействиям [3; 8]. В литературе описаны разные способы лечения сращений малых половых губ: оперативное разделение сращений путем их растягивания или с использованием специальных инструментов, аппликации на область сращения мазей, содержащих гормоны – эстрогены (эстриол) или глюкокортикостероиды (бетаметазон), использование сидячих ванночек с отварами лекарственных трав, а также различные комбинации вышеуказанных методов [9–12]. Однако в настоящее время ни одна из предложенных схем не гарантирует отсутствие рецидива сращений [5].

Несмотря на разнообразные лечебные подходы, процент рецидива сращения продолжает оставаться достаточно высоким. По некоторым данным, число рецидивов сращения в последние годы увеличилось до 40 %. Часто рецидивирование наблюдается до вступления пациентки в пубертатный период [1; 3].

Отсутствие единого взгляда на этиопатогенез сращений малых половых губ у девочек дошкольного возраста, отсутствие стандартных схем лечения с доказанной эффективностью и рост числа рецидивов в последнее время определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – проанализировать данные анамнеза, клинического и специального гинекологического исследования, результаты лечения и последующего наблюдения девочек дошкольного возраста со сращением малых половых губ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен клинико-статистический анализ медицинской документации 29 девочек в возрасте от 3 месяцев до 7 лет, у которых при проведении гинекологического осмотра было диагностировано сращение малых половых губ. Важным критерием включения в исследование было получение письменного информированного согласия от родителей девочек на обследование ребенка и обработку персональных данных. Отсутствие такого согласия являлось критерием, по которому пациентки не включались в исследование. Критерий исключения из исследования – несоблюдение девочкой и родителями врачебных предписаний.

Сбор анамнестических данных у родителей исследуемых девочек производился по общепринятому алгоритму, особое внимание обращали на наличие отягощенного аллергологического анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний, особенно со стороны мочевыделительной системы. Во время гинекологического осмотра оценивали развитие вторичных половых признаков, размер и плотность сращений малых половых губ, признаки воспалительных процессов вульвы и влагалища. Степень чистоты влагалища определялась по данным микроскопии влагалищных выделений, при наличии признаков вульвовагинита проводили дополнительное обследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем, методами иммунофлуоресцентного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выбор лечебной тактики производился в зависимости от степени сращения малых половых губ, наличия затруднений при мочеиспускании и признаков сопутствующего воспалительного процесса наружных половых органов и/или мочевыделительных органов. При наличии сопутствующего воспаления наружных половых органов назначалось противовоспалительное лечение. С родителями всех девочек проводилась беседа о соблюдении соответствующих возрасту девочек диеты и правил гигиены наружных половых органов.

В зависимости от полученного лечения девочек были разделены на три группы.

В I группу вошли 11 девочек (средний возраст – $1,6 \pm 1,2$ года) с тотальными или субтотальными сращениями, которым проведено оперативное разделение сращений малых половых губ. Разделение производили в асептических условиях под местной анестезией, после разделения сращений на вульву накладывали мазь с антибиотиком.

Во II группу вошли 7 девочек (средний возраст – $3,2 \pm 1,0$ года) с частичными или субтотальными сращениями, у которых сращения малых половых губ были разделены путем аппликации на область сращений эстриол-содержащего кре-

ма. Аппликации производили два раза в день в непрерывном режиме до полного разделения сращений. Максимальный срок аппликаций мази – 4 недели.

В III группу вошли 11 девочек (средний возраст – $2,9 \pm 1,2$ года) с частичными сращениями, которым при первичном выявлении сращений малых половых губ было предложено наблюдение без первичного разделения сращений.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью общепринятых методов вариационно-статистического анализа с использованием стандартного пакета программ Statistica V.10.0. (StatSoft, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных при опросе данных, отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 15 (51,7 %) девочек, преобладали аллергические реакции на пыль, пылцу растений и продукты пи-

тания. Патология со стороны мочевыделительной системы присутствовала в 20,1 % случаев (кристаллурия – у 4 девочек, острый пиелонефрит – у 2 девочек).

При гинекологическом осмотре у всех девочек выявлено развитие наружных половых органов по женскому типу, соответствующее возрасту. Тотальные сращения, приводящие к полному закрытию половой щели, диагностированы у 3 (10,4 %) исследуемых девочек, субтотальные – у 13 (44,8 %) девочек, частичные с закрытием половой щели менее чем на 2/3 – у 13 (44,8 %) девочек. Сопутствующий вульвовагинит выявлен у 9 (31,0 %) исследуемых девочек, дополнительное обследование методами иммунофлуоресцентного анализа и ПЦР-диагностики не выявило специфической микробной флоры.

Данные клинического и специального гинекологического исследований девочек исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные клинического и специального гинекологического исследований девочек исследуемых групп

	Исследуемые группы		
	I группа (n=11)	II группа (n=7)	III группа (n=11)
Отягощенный аллергологический анамнез	6 (54,5 %)	3 (42,9 %)	6 (54,5 %)
Сопутствующий вульвовагинит	3 (27,3 %)	4 (57,1 %)	2 (18,2 %)
Тотальные сращения	3 (27,3 %)	0	0
Субтотальные сращения	8 (72,7 %)	5 (71,4 %)	0
Частичные сращения	0	2 (28,6 %)	11 (100 %)

Как следует из таблицы 1, из сопутствующей патологии наибольшее значение имеет аллергический фактор – встречается более чем у половины девочек – 51,7 %.

Результаты проведенного лечения и дальнейшего наблюдения в анализируемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лечения сращений малых половых губ

Результаты лечения	Исследуемые группы		
	I группа (n=11)	II группа (n=7)	III группа (n=11)
Полное излечение	3 (27,3 %)	4 (57,1 %)	1 (9,1 %)
Персистирование сращений	6 (54,5 %)	3 (42,9 %)	10 (90,9 %)
Прогрессирование сращений	2 (18,2 %)	0	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, наибольший процент полного излечения наблюдался во II группе девочек – 57,1 %, у остальных 42,9 % пациенток наблюдался рецидив сращений малых половых губ с небольшой степенью закрытия половой щели с дальнейшей их персистенцией без тенденции к прогрессированию. Период наблюдения за этими девочками составил $2,0 \pm 0,5$ года. Ни у одной из девочек, получавших аппликации эстриол-содержащей мази на область сращений, не наблюдалось симптомов преждевременного полового созревания.

В I группе девочек полное излечение после хирургического разделения сращений малых половых губ наблюдалось у 3 (27,3 %), рецидив с дальнейшим персистированием – у 6 (54,5 %), у 2 (18,2 %) девочек произошел рецидив сращений с прогрессирующим увеличением их площади, что потребовало назначения аппликаций эстриол-содержащего крема на область сращений, после чего у этих девочек наблюдалось персистирование сращений небольшой площади. Период послеоперационного наблюдения в данной группе составил $2,5 \pm 0,5$ года.

В III исследуемой группе наблюдался 1 случай спонтанного разделения сращений у девочки 5 лет, у остальных пациенток сращения персистировали без тенденции к прогрессированию, не вызывая какого-либо дискомфорта. В течение периода наблюдения – $4,0 \pm 1,0$ года – у девочек данной группы не наблюдалось проявлений вторичной инфекции наружных половых органов и/или мочевого выделительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из приведенных данных анализа, для возникновения сращений малых половых губ у девочек наибольшее значение, по нашим данным, имеет аллергический фактор (отягощенный аллергологический анамнез встречался более чем у половины девочек со сращениями – 51,7 %), воспалительные заболевания наружных половых органов выявлены у 31 % девочек, патология мочевого выделительной системы – у 20,1 %. Соответственно, профилактика, своевременное выявление и коррекция аллергических реакций у девочек дошкольного возраста позволит снизить частоту первичного появления сращений малых половых губ и их рецидивирования.

По нашему мнению, оперативному разделению подлежат только тотальные и частично субтотальные сращения с нарушением мочеиспускания и развитием вторичных воспалительных нарушений наружных половых органов и органов мочевого выделительной системы. Значительно менее травматичным и более эффективным методом лечения во всех остальных случаях являются аппликации

эстриол-содержащего крема на область сращений до их полного разделения. Частичные бессимптомные сращения, незначительно закрывающие половую щель и не приводящие к развитию вторичных воспалительных процессов, подлежат динамическому наблюдению без лечения с обязательным соблюдением диеты и правил личной гигиены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батырова З. К., Уварова Е. В., Намазова-Баранова Л. С., Донников А. Е. Клинико-анамнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;3(68):59–68.
2. Bacon J. L., Romano M. E., Quint E. H. Clinical Recommendation: Labial Adhesions. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2015;28(5):405–409. doi: 10.1016/j.jpag.2015.04.010.
3. Granada C., Sokkary N., Sangi-Haghpeykar H., Dietrich J. E. Labial adhesions and outcomes of office management. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2015;28(2):109–113. doi: 10.1016/j.jpag.2014.06.004.
4. Bacon J. L. Prepubertal labial adhesions: evaluation of a referral population. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;187(2):327–331;discussion 332.
5. Батырова З. К., Уварова Е. В., Намазова-Баранова Л. С., Латыпова Н. Х., Киселева И. А., Кругляк Д. А. Клинико-анамнестические особенности девочек с рецидивом сращения малых половых губ: факторы риска. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;2(55):20–27.
6. Samuels E., Ocheke A. N., Samuels N. E. Labial adhesion in children at the Jos University Teaching Hospital. Afr. J. Paediatr. Surg. 2016;13(1):6–8. doi: 10.4103/0189-6725.181622.
7. Melek E., Kılıçbay F., Sarıkaş N. G., Bayazıt A. K. Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination. J. Pediatr. Urol. 2016;12(2):111.e1–5. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.10.002.
8. Bussen S., Eckert A., Schmidt U., Sütterlin M. Comparison of Conservative and Surgical Therapy Concepts for Synechia of the Labia in Pre-Pubertal Girls. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(4):390–395. doi: 10.1055/s-0035-1558101.
9. Morić B. V., Lesar T. Treatment modalities of labial fusion in prepubertal girls. Acta Med. Croatica. 2014;68(4–5):389–392.
10. Goldman R. D. Child health update: estrogen cream for labial adhesion in girls. Can. Fam. Physician. 2013;59(1):37–38.
11. Eroğlu E., Yip M., Oktar T., Kayiran S. M., Mocan H. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical

treatments: estrogen only, betamethasone only, and combination estrogen and betamethasone. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011;24(6):389–391. doi: 10.1016/j.jpag.2011.07.015.

12. Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2007;20(4):241–244. doi: 10.1016/j.jpag.2006.09.015.

REFERENCES

1. Batyrova Z. K., Uvarova E. V., Namazova-Baranova L. S., Donnikov A. E. Clinicoanamnesic particularities of the adhesion of labia minora on the background of allergic vulvitis. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2016;3(68):59–68. (In Russ).
2. Bacon J. L., Romano M. E., Quint E. H. Clinical Recommendation: Labial Adhesions. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015;28(5):405–409. doi: 10.1016/j.jpag.2015.04.010.
3. Granada C., Sokkary N., Sangi-Haghpeykar H., Dietrich J. E. Labial adhesions and outcomes of office management. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015;28(2):109–113. doi: 10.1016/j.jpag.2014.06.004.
4. Bacon J. L. Prepubertal labial adhesions: evaluation of a referral population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187(2):327–331;discussion 332.
5. Batyrova Z. K., Uvarova E. V., Namazova-Baranova L. S., Latypova N. Kh., Kiseleva I. A., Kruglyak D. A. Clinico-anamnesic peculiarities in girls with recurrent labia minora adhesion: risk factors. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2014;2(55):20–27. (In Russ).
6. Samuels E., Ocheke A. N., Samuels N. E. Labial adhesion in children at the Jos University Teaching Hospital. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2016;13(1):6–8. doi: 10.4103/0189-6725.181622.
7. Melek E., Kılıçbay F., Sarıkış N. G., Bayazıt A. K. Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination. *J. Pediatr. Urol.* 2016;12(2):111.e1–5. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.10.002.
8. Bussen S., Eckert A., Schmidt U., Sütterlin M. Comparison of Conservative and Surgical Therapy Concepts for Synechia of the Labia in Pre-Pubertal Girls. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(4):390–395. doi: 10.1055/s-0035-1558101.
9. Morić B. V., Lesar T. Treatment modalities of labial fusion in prepubertal girls. *Acta Med. Croatica.* 2014;68(4–5):389–392.
10. Goldman R. D. Child health update: estrogen cream for labial adhesion in girls. *Can. Fam. Physician.* 2013;59(1):37–38.
11. Eroğlu E., Yip M., Oktar T., Kayiran S. M., Mocan H. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, betamethasone only, and combination estrogen and betamethasone. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011;24(6):389–391. doi: 10.1016/j.jpag.2011.07.015.
12. Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2007;20(4):241–244. doi: 10.1016/j.jpag.2006.09.015.

ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Кадыков А. М., Черникина О. Г., Степанян Л. В.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия;

Для корреспонденции: Кадыков Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, e-mail: amway-kad@yandex.ru

For correspondence: Alexander M. Kadykov, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: amway-kad@yandex.ru

Information about authors:

Kadykov A. M., <https://orcid.org/0000-0001-8778-4802>

Chernikina O. G., <https://orcid.org/0000-0003-3435-5574>

Stepanyan L. V., <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

РЕЗЮМЕ

В статье указаны результаты исследования, в котором учитывались клиничко-анамнестические данные родильниц с преждевременными родами, течение беременности, родов, послеродового периода и раннего неонатального периода. Результаты исследования показали, что пациентки, у которых наблюдались роды в сроке 22–36 (+6 дней) недель беременности, имеют неблагоприятное состояние репродуктивного и соматического здоровья, это требует проведения прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: беременность; преждевременные роды; новорожденный; послеродовой период.

RESULT OF PRETERM BIRTH FOR MOTHER AND FETUS

Kadykov A. M., Chernikina O. G., Stepanyan L. V.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The paper shows the results of the study, which took into account the clinical and anamnestic data of the puerperas with premature birth, the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and the early neonatal period. The results of the study showed that patients who had a childbirth at the age of 22–36 (+6 days) weeks of pregnancy have an unfavorable state of reproductive and somatic health, so, this requires pre-gravid preparation.

Key words: pregnancy; preterm birth; newborn infant; the puerperium.

Одной из актуальных проблем в акушерстве XXI века остаются преждевременные роды (ПР), которые представляют собой комплексную медико-социальную проблему во всем мире [1–4]. Частота преждевременных родов в России в последние годы находится в пределах 5–10 % [1; 2; 5]. Важность прогнозирования и выделения групп риска ПР связана с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью недоношенных детей, повышенной заболеваемостью этих детей в дальнейшем [5; 6]. Принимая во внимание высокую стоимость выхаживания недоношенных детей, эта проблема является важной и для здравоохранения из-за высокой частоты инвалидизации, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [1–5; 7]. Исход ПР для новорожденного зависит от многих факторов: срока гестации, тяжести и характера осложнений течения беременности, вида предлежания плода, тяжести и характера осложнений родов [8–10].

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы гестационного периода у женщин с

ПР в сроке 22–36 (+6 дней) недель беременности по данным ГБУЗ АО «Клинический родильный дом» за 2012–2016 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России проведен ретроспективный анализ 3090 историй родов.

У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям, выявляли наличие перенесенных заболеваний, изучали исходы предыдущих беременностей, течение и исход данной беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За отчетный период с 2012 по 2016 гг. из 39944 родов преждевременные роды были у 3090 женщин, что составило 7,7 % (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность ПР в 2012–2016 гг. по данным ГБУЗ АО «Клинический родильный дом»

	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
Принято родов	7608	7958	8598	8120	7660	39944
Преждевременные роды	635 8,3 %	646 8,1 %	658 7,7 %	646 7,9 %	505 6,6 %	3090 7,7 %
22–28 недель	51 0,7 %	78 0,9 %	64 0,7 %	60 0,7 %	16 0,2 %	269 8,7 %
29–34 недель	178 2,3 %	189 2,4 %	222 2,6 %	242 2,9 %	171 2,2 %	1002 32,4 %
35–36 недель	406 5,3 %	379 4,8 %	372 4,3 %	344 4,2 %	318 4,2 %	1819 58,9 %

Средний возраст женщин составил $27,7 \pm 3,4$ года. Высшее образование имело 45 %, со средним было 46,4 %. Среди работающих женщин неблагоприятные условия труда имели 63,2 % (холодное помещение, работа за компьютером). Длительное статическое положение во время работы наблюдалось у 31 % женщин. Табакокурение до беременности отмечалось у 28,2 %, во время беременности – у 11 %.

Первородящих женщин было 54,6 %, повторнородящих – 45,4 %, многорожавших – 5,9 %. Отягощенный гинекологический анамнез отмечался у 66,8 % обследуемых, в этой категории эндометрит в прошлом был у 10,8 %, аднексит – у 65 %, патология шейки матки – у 41 %. Нарушения менструальной функции отмечались у каждой третьей обследуемой женщины. Отягощенный акушерский анамнез обнаружен у 58,2 %, искусственный аборт был отмечен у 41,8 %, самопроизвольный выкидыш – у 16,8 %, ПР – у 13,2 %, интервал между родами составил менее 2 лет у 10 %.

Из экстрагенитальной патологии хронические заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта наблюдались у 16,4 %, 43,2 % и 65,6 % соответственно. Другая соматическая патология была обнаружена у 38,8 % (заболевания щитовидной железы, анемия, нарушение жирового обмена). При микроскопическом исследовании влагалищного мазка у 68,2 % пациенток выявлен неспецифический кольпит, бактериальный вагиноз – у 19 %, кандидоз – у 10 %. Женщин с наличием бактериально-вирусной инфекции было 53,2 %, среди них цитомегаловирусная наблюдалась у 48,2 % обследуемых, токсоплазмоз – у 35 %, вирус простого герпеса – у 45 %, хламидии – у 5 %, микоплазмы – у 3,2 %, уреоплазмы – у 6,8 %, две и более инфекции – у 31,8 %.

Течение настоящей беременности осложнилось в 34 % наблюдений угрозой ее прерывания. Рецидивы угрозы прерывания беременности с неоднократными госпитализациями были отмечены

у каждой четвертой пациентки. Перенесли острые респираторные вирусные заболевания 36 % пациенток, по поводу чего проводилась общепринятая терапия. При анализе течения беременности преэклампсия умеренной и тяжелой степени отмечалась у 34 % женщин. Хроническая плацентарная недостаточность диагностировалась в 41,8 % наблюдений. Многоводие или маловодие наблюдались в 28,2 % и 16,9 % соответственно.

Роды сопровождалась несвоевременным излитием околоплодных вод у 25,9 % обследуемых, слабостью родовой деятельности – у 28,2 %. Послеродовые септические осложнения возникали в 3,5 % наблюдений. Родовая травма сопровождала 11,4 % ПР. Операция кесарева сечения выполнена в 54,3 % случаев. В послеродовом периоде в 21,3 % случаев отмечались инфекционные осложнения, кровотечения и анемия.

За 2016 год недоношенными родились 566, из них мертворожденными – 24 (4,2 %). Среди живорожденных недоношенных ранее 28 недель гестации родилось 1,8 % детей, в сроке 28–32 недели – 11,1 %, в сроке 32–36 (+6 дней) недель – 87,1 % новорожденных. У всех недоношенных отмечалось осложненное течение неонатального периода. При оценке по шкале Апгар в тяжелой асфиксии родились 5,6 %, остальные 94,4 % – в состоянии умеренной асфиксии. У всех новорожденных отмечалось гипоксическо-ишемическое или гипоксическо-геморрагическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) с синдромом угнетения. У 66,7 % были клинические проявления респираторного дистресс-синдрома, пневмопатии с различной степенью выраженности дыхательной недостаточности (ДН). У всех детей со сроком гестации менее 28 недель доминировали тяжелые поражения ЦНС и ДН третьей степени.

При морфологическом исследовании плаценты после родов у 81,8 % наблюдались воспалительные изменения: у 66,8 % с признаками гематогенного инфицирования (лимфоцитарный базальный и

2018, том 21, № 2, вып. 2

париетальный децидуит, продуктивный виллузит), у 15 % гематогенное распространение сочеталось с восходящим путем инфицирования (гнойный хориоамнионит и мембранит).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исследования показали, что пациентки, у которых наблюдались роды в сроке 22–36 (+6 дней) недель беременности, имеют неблагоприятное состояние репродуктивного и соматического здоровья, это требует проведения прегравидарной подготовки. Кроме того, исходы раннего неонатального периода зависят от срока гестации и степени зрелости новорожденного. Следовательно, основной задачей является профилактика ПР.

Как показывает анализ многочисленных международных исследований, безальтернативный путь снижения акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин – прегравидарная подготовка. Только прекоцепционное выявление и коррекция всех возможных факторов риска (образ жизни, питания, вредных привычек, коррекция выявленных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в период планирования беременности) с обязательной дотацией фолиевой кислоты способствует наступлению беременности в период максимального здоровья, обеспечивая предупреждение осложнений беременности, и улучшает прогноз рождения здорового новорожденного [2; 5].

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии инфекции на течение беременности и исходы ПР.

2. Снижение степени тяжести и длительности инфекционного процесса, своевременное проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий и использование в выхаживании недоношенных детей высокотехнологичной медицинской помощи может служить дополнительным резервом в снижении уровня репродуктивных потерь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

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. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. Серова В. Н., Сухих Г. Т., Прилепской В. Н., Радзинского В. Е. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

3. Серов В. Н., Сухорукова О. И. Преждевременные роды – диагностика и терапия. Медицинский совет. 2014;9:50–53.

4. Малдыбаева Э. К., Долгая Г. В., Турдиева А. С., Сарымсакова Т. А. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с преждевременными родами. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2015;15(4):67–69.

5. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Доступно по: <http://alexmed.info/2017/08/31/клинический-протокол-преждевременны/>. Ссылка активна на 15.03.2018.

6. Кадыков А. М., Аношкина Н. И. Течение и завершение гестационного периода у женщин с преждевременными родами. В сб.: Актуальные вопросы современной медицины: материалы Международной конференции Прикаспийских государств; Октябрь 6–7, 2016; Астрахань. Доступно по: http://elibrary.ru/download/elibrary_28811262_80717294.pdf. Ссылка активна на 20.03.2018.

7. Morris J. Early planned birth may reduce neonatal sepsis compared to expectant management following preterm premature rupture of the membranes close to term. Evid. Based Med. 2013;18(3):e23. doi: 10.1136/eb-2012-100835.

8. Guillén U., Cummings J. J., Bell E. F., Hosono S., Frantz A. R., Maier R. F., Whyte R. K., Boyle E., Vento M., Widness J. A., Kirpalani H. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. Semin. Perinatol. 2012;36(4):244–247. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.004.

9. Bevilacqua E., Brunelli R., Anceschi M. M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2010;23(4):244–260. doi: 10.1080/14767050903165222.

10. Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M. B., Spong C. Y., Rouse D. J., Varner M. W., Meis P. J., Wapner R. J., Sorokin Y., Carpenter M., Peaceman A. M., O'Sullivan M. J., Sibai B. M., Thorp J. M., Ramin S. M., Mercer B. M. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. Obstet. Gynecol. 2012;119(3):555–559. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824758f6.

REFERENCES

1. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Savelevoi G. M., Sukhikh G. T., Serova V. N., Radzinskogo V. E. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
2. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. Serova V. N., Sukhikh G. T., Prilepской V. N., Radzinskogo V. E. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ).

3. Serov V. N., Sukhorukova O. I. *Prezhdevremennyye rody – diagnostika i terapiya. Meditsinskii sovet.* 2014;9:50–53. (In Russ).
4. Malybaeva E. K., Dolgaya G. V., Turdieva A. S., Sarymsakova T. A. Retrospective analysis of perinatal outcomes in women with preterm delivery. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta.* 2015;15(4):67–69. (In Russ).
5. *Prezhdevremennyye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol).* Dostupno po: <http://alexmed.info/2017/08/31/klinicheskii-protokol-prezhdevremennyy/>. Ssylka aktivna na 15.03.2018. (In Russ).
6. Kadykov A. M., Anoshkina N. I. *Techenie i zavershenie gestatsionnogo perioda u zhenshchin s prezhdevremennymi rodami. V sb.: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny: materialy Mezhdunarodnoi konferentsii Prikaspiiskikh gosudarstv; Oktyabr' 6–7, 2016; Astrakhan'. Dostupno po: http://elibrary.ru/download/elibrary_28811262_80717294.pdf. Ssylka aktivna na 20.03.2018.* (In Russ).
7. Morris J. Early planned birth may reduce neonatal sepsis compared to expectant management following preterm premature rupture of the membranes close to term. *Evid. Based Med.* 2013;18(3):e23. doi: 10.1136/eb-2012-100835.
8. Guillén U., Cummings J. J., Bell E. F., Hosono S., Frantz A. R., Maier R. F., Whyte R. K., Boyle E., Vento M., Widness J. A., Kirpalani H. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin. Perinatol.* 2012;36(4):244–247. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.004.
9. Bevilacqua E., Brunelli R., Anceschi M. M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010;23(4):244–260. doi: 10.1080/14767050903165222.
10. Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M. B., Spong C. Y., Rouse D. J., Varner M. W., Meis P. J., Wapner R. J., Sorokin Y., Carpenter M., Peaceman A. M., O'Sullivan M. J., Sibai B. M., Thorp J. M., Ramin S. M., Mercer B. M. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2012;119(3):555–559. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824758f6.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Колесникова И. О.¹, Сулима А. Н.^{1,2}, Рыбалка А. Н.¹, Литвинов В. В.³, Латышев О. С.¹

¹Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

²ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», 295034, ул. Зои Жильцовой, 4А, Симферополь, Россия;

³ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита», 117186, ул. Нагорная, 4А, Москва, Россия;

Для корреспонденции: Колесникова Инна Олеговна, студентка 5 курса II медицинского факультета, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: 010296@mail.ru

For correspondence: Inna O. Kolesnikova, the 5th year Student of the II Faculty of Medicine, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: 010296@mail.ru

Information about authors:

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Kolesnikova I. O., <http://orcid.org/0000-0002-5226-9090>

Rybalka A. N., <http://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

Litvinov V. V., <http://orcid.org/0000-0003-2850-799X>

Latyshev O. S., <http://orcid.org/0000-0003-1934-9635>

РЕЗЮМЕ

Ритм современной жизни, смещение приоритетов с материнства на карьеру, приобретение с возрастом различных заболеваний увеличивает проблемы с решением репродуктивных планов в супружестве у женщин в старшем репродуктивном возрасте. Пациентки поздно обращаются в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), когда лечение бесплодия не всегда заканчивается желанной беременностью. Проанализировано 60 амбулаторных карт женщин старшего репродуктивного возраста (старше 38 лет) с низким овариальным резервом (антимюллеров гормон – менее 0,5 нг/мл), которые ранее прошли две и более неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с собственными ооцитами: ЭКО с индукцией суперовуляции (ИСО) в протоколе с антагонистами, минимальная стимуляция («японский протокол»), естественный цикл (ЕЦ) и программа с донорскими витрифицированными ооцитами (ДО). Анализ показал, что использование в программах ВРТ ДО увеличивает частоту наступления беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом в 2,3 раза в сравнении с программами ЭКО ИСО и в ЕЦ, у которых были использованы собственные ооциты. Необходимо своевременно информировать пациенток о перспективах решения репродуктивных планов с собственными ооцитами и принятия решения об использовании программ с ДО.

Ключевые слова: женщины позднего репродуктивного возраста; ультразвуковое исследование; вспомогательные репродуктивные технологии; экстракорпоральное оплодотворение; донорские ооциты; низкий овариальный резерв; антимюллеров гормон.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF IVF PROGRAMS AT ELDERLY WOMEN WITH POOR OVARIAN RESERVE

Kolesnikova I. O.¹, Sulima A. N.^{1,2}, Rybalka A. N.¹, Litvinov V. V.³, Latyshev O. S.¹

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Medical Clinic «Your Doctor», Simferopol, Russia

³IVF Center, Clinic «AltraVita», Simferopol, Russia

SUMMARY

The rhythm of modern life, the shifting of priorities from motherhood to careers, the acquisition of various diseases with age, increases the problems with the solution of reproductive plans in matrimony at women of the older reproductive age. Patients late turn to assisted reproductive technologies (ART) clinics, when infertility treatment does not always end with the desired pregnancy. 60 outpatient cards of the older reproductive age women (older 38 years old) with a poor ovarian reserve (antimüllerian hormone less 0,5 ng/ml), who had previously undergone 2 or more unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF) with their own oocytes were analyzed: IVF with induction of superovulation (ISO) in the protocol with antagonists, minimal stimulation (the «japanese protocol»), a natural cycle and a program with donor oocytes. The analysis showed that the using of donor oocytes in ART programs increases the incidence of pregnancy in patients of older reproductive age with a poor ovarian reserve in 2,3 times in comparison with the IVF programs where used their own oocytes. It is necessary to inform the patients about the prospects of reproductive plans with their own oocytes and the decision to use programs with donor oocytes in time.

Key words: women of the older reproductive age; ultrasound; assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; donor oocytes; poor ovarian reserve; antimüllerian hormone.

По данным разных авторов, бесплодие в супружестве составляет 15–18 % [1; 2]. Эффективность лечения бесплодия варьирует в зависимости от возраста: в 25–30 лет эффективность лечения 55–80 %; в 35–40 лет – 20–25 %; старше 40 лет – 10–15 %.

Ритм современной жизни, состояние здоровья женщин, социальные проблемы и стрессы, смещение приоритетов с материнства на карьеру приводят к резкому снижению наступления беременности в позднем репродуктивном возрасте, что не теряет актуальности, а, наоборот, становится одной из обсуждаемых проблем как в медицине, так и в обществе [2; 3]. Обращение женщин старше 38 лет со сниженным овариальным резервом в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью лечения бесплодия возросло за последние годы до 35–40 % [4; 5]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с индукцией супероолюции (ИСО) в разных модификациях не всегда дает получение достаточного количества зрелых ооцитов, качественных эмбрионов для переноса и нередко приводит к отсутствию реакции яичников на ИСО, что требует перехода на программы с использованием донорских витрифицированных ооцитов (ДО) [6–8]. Это связано, в первую очередь, не только с физиологическим снижением овариального резерва, а нередко с его отсутствием ввиду ряда гинекологических заболеваний [3; 5; 9; 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 60 амбулаторных карт пациенток в возрасте 38–43 лет с низким овариальным резервом (антимюллеров гормон (АМГ) – менее 0,5 нг/мл), проходивших лечение бесплодия по транспортной схеме (01.2015–12.2017 гг.): медицинская клиника «Ваш Доктор» (г. Сим-

ферополь) – клиника репродукции человека «АльтраВита» (г. Москва) методами ВРТ. Оценивались следующие показатели: время от момента начала обследования и лечения бесплодия в женской консультации до момента обращения в клинику ВРТ, ранее проведенные программы ВРТ, возраст женщины (при первичном обращении пациентки в клинику ВРТ), особенности акушерско-гинекологического анамнеза, варианты программ ВРТ и ее исходы. Статистическая обработка данных произведена при помощи программы SPSS Statistics 6,0.

Мужской фактор бесплодия был исключен (сперма была фертильная или субфертильная).

Основными программами выбора ВРТ у данной группы пациенток были: ЭКО с индукцией супероолюции в протоколе с антагонистами, минимальная стимуляция («японский протокол»); ЭКО в естественном цикле (ЕЦ) и ВРТ с донорскими витрифицированными ооцитами (ДО). Все пациентки были разделены на 2 группы: в первой группе проводили ЭКО с собственными ооцитами, во второй – программу ВРТ с ДО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследуемых пациенток в обеих группах был сопоставим и составил $39 \pm 3,06$ лет. У 26 пациенток бесплодие было первичным (43,3 %), у 34 – вторичным (56,7 %). Средняя продолжительность лечения бесплодия до обращения в клинику ВРТ у женщин 38–43 лет в амбулаторно-поликлинических учреждениях Республики Крым составила $7,5 \pm 0,5$ лет.

В ходе анализа амбулаторных карт выявлены гинекологические заболевания. Нами не отмечено статистически достоверной разницы в структуре гинекологической патологии ($p \geq 0,005$) между двумя группами пациенток (табл. 1).

Таблица 1

Структура гинекологической патологии у исследуемых пациенток

Гинекологическая патология	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
Лейомиома матки	10 (33,3 %)	12 (40 %)
Эндометриозная болезнь	6 (20 %)	8 (26,7 %)
Доброкачественные опухолевидные заболевания яичников	14 (46,7 %)	17 (56,7 %)
Хронический эндометрит	10 (33,3 %)	11 (36,7 %)
Гиперпластические процессы эндометрия	12 (40 %)	14 (46,7 %)
Хронический сальпингоофорит	16 (53,3 %)	18 (60 %)
Нарушения овариально- менструального цикла	8 (26,7 %)	11 (36,7 %)

Несоответствие числа гинекологических заболеваний общему количеству пациенток связано с диагностикой одновременно нескольких патологий у одной пациентки.

Отмечено повышение частоты патологии щитовидной железы в 53,3 % случаев (32 из 60) у пациенток исследуемых групп. Доброкачественные заболевания молочных желез диагностированы в 46,7 % случаев (28 из 60), что свидетельствует об исходно нарушенном гормональном статусе у пациенток.

В 72 % случаев (42/60) причиной отсутствия или снижения овариального резерва явились ранее проведенные операции на органах малого таза, а именно: операции на яичниках – 31,4 %, сальпингоовариолизис и сальпингонеостомия – 40,7 %, тубэктомия при сактосальпинксах – 19,4 %, операции по поводу эндометриоза – 25,2 %, внематочных беременностей (тубэктомии) – 19,3 %. Из 42 оперированных пациенток повторные операции были проведены у 23 (54,7 %), а третья и четвертая операции – у 6 (14,3 %). Несоответствие числа операций общему количеству пациенток связано с проведением одновременно нескольких видов оперативного лечения у одной пациентки. Это привело к потере овариального резерва в обеих группах пациентов, неэффективности ранее проведенных циклов ЭКО с собственными ооци-

тами и явилось одним из показаний к донорству ооцитов.

В обеих группах на экспертном ультразвуковом исследовании (4–6 день овариально-менструального цикла (ОМЦ)) диагностирован низкий овариальный резерв (3 и менее антральных фолликулов в обоих яичниках) в 63,3 % (38 из 60), сниженный овариальный резерв (4–6 антральных фолликулов в обоих яичниках) в 25 % (16 из 60), у 11,7 % (6 из 60) пациенток овариальный резерв был достаточный. Ультразвуковые признаки патологии эндометрия (несоответствие толщины эндометрия фазе ОМЦ, очаговые изменения эндометрия) диагностированы в 30 % случаев (18 из 60), что потребовало проведения у этих пациенток гистероскопии с последующим гистологическим исследованием эндометрия.

При определении содержания в крови гормонального профиля нами были получены следующие средние показатели, представленные в таблице 2. Обращает на себя внимание статистически достоверное увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона и снижение АМГ у пациенток второй группы, которым была проведена программа ЭКО с использованием ДО.

Данные маркеры изолированно не могут определять выбор программы ВРТ с использованием только ДО у этих пациенток.

Таблица 2

Отдельные показатели гормонального профиля у исследуемых пациенток

Показатели гормонального профиля	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
Фолликулостимулирующий гормон (мЕД/л)	9,5±2,3	12,9±2,1*
Лютеинизирующий гормон (мЕД/л)	8,7±1,8	8,9±1,6
Антимюллеров гормон (нг/мл)	0,32±0,17	0,15±0,12*
Тиреотропный гормон (мЕд/мл)	2,6±0,9	2,5±0,7

Примечание: * – $p < 0,05$.

Всем супружеским парам было проведено кариотипирование, по результатам которого хромосомных аномалий не выявлено.

У 30 пациенток 1-ой группы была проведена программа ВРТ с собственными ооцитами. Во 2-ой группе (30 пациенток) была проведена программа с использованием витрифицированных ДО вследствие отсутствия овариального резерва и/или многократных неудач с собственными ооцитами в программах ВРТ в предыдущих циклах. У 14 пациенток 2 группы (46,7 %) наступила клиническая беременность, в 1 группе забеременели 5 пациенток, что составило 16,7 %. При этом достоверно отмечено ($p < 0,005$) увеличение частоты наступления беременности у пациенток 2 группы в 2,3 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом отмечено значительное снижение эффективности программ ЭКО с собственными ооцитами. Основными причинами неудач решения репродуктивных планов следует считать: ранее необоснованно длительное обследование и неэффективное лечение бесплодия методом ЭКО ($7,5 \pm 0,5$ лет), несвоевременное принятие решения об изменении тактики лечения. Использование в программах ВРТ ДО увеличивает частоту успешной программы ЭКО в данной группе пациенток в 2,3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность программ ВРТ с собственными ооцитами в этой группе пациентов остается

ся крайне низкой и приводит к необоснованному применению повторных неудачных протоколов ЭКО в разных модификациях, необоснованной медикаментозной нагрузке, неоднократным инвазивным процедурам и значительным материальным расходам супругов. Перед пациентами позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом необходимо вовремя ставить вопрос об использовании ДО по показаниям в программе ВРТ. Критериями перехода на программы с ДО следует считать: снижение овариального резерва при проведении экспертного ультразвукового исследования (количество антральных фолликулов в обоих яичниках менее 3), снижение АМГ менее 0,5 нг/мл, неудачи 2 и более в протоколах ЭКО ИСО с собственными ооцитами (низкое качество получаемых ооцитов во время пункции или их отсутствие, низкое качество эмбрионов или их отсутствие).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсак В. С., Исакова Э. В. Бесплодие: вопросы и ответы: справочник. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинская книга; 2011.
2. Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014.
3. Назаренко Т. А., Краснополянская К. В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. – М.: Медпресс-Информ; 2012.
4. Кузьмичев Л. Н., Назаренко Т. А., Микаелян В. Г., Мишиева Н. Г. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста. АГ-Инфо. 2009;4:25–28.
5. Амирова А. А., Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г. Факторы, влияющие на исход ЭКО (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2010;1:68–74.
6. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Aasada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. J. Ovarian Res. 2012;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
7. Ходжамуродова Д. А. Алгоритм диагностики и лечения бесплодных супружеских пар. Вестник Авиценны. 2012;2(51):92–97.
8. Сулима А. Н., Литвинов В. В., Яковенко С. А. Проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий по транспортной схеме с донорскими витрифицированными ооцитами. Таврический медико-биологический вестник. 2015;18(1)(69):123–126.
9. Тюмина О. В. Особенности структуры общей заболеваемости женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием. Современные проблемы науки и образования. 2016;2:161.
10. Тюмина О. В., Моисеева И. В., Чертухина О. В. Медико-организационные мероприятия для улучшения здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2016;2(22):132–141.

REFERENCES

1. Korsak V. S., Isakova E. V. Besplodie: voprosy i otvety: spravochnik. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsinskaya kniga; 2011. (In Russ).
2. Nazarenko T. A., Mishieva N. G. Besplodie i vozrast: puti resheniya problemy. 2-e izd. M.: MEDpress-inform; 2014. (In Russ).
3. Nazarenko T. A., Krasnopol'skaya K. V. «Bednyi otvet». Taktika vedeniya patsientok so snizhennoi reaktivnoy na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmakh EKO. – M.: Medpress-Inform; 2012. (In Russ).
4. Kuz'michev L. N., Nazarenko T. A., Mikaelyan V. G., Mishieva N. G. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii v lechenii besplodiya u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. AG-Info. 2009;4:25–28. (In Russ).
5. Amirova, A. A., Nazarenko T. A., Mishieva N. G. Factors influencing the IVF outcome (a review). Problemy reproduksii. 2010;1:68–74. (In Russ).
6. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Aasada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. J. Ovarian Res. 2012;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
7. Khodjamurodova D. A. Algorhythm diagnostic and treatment of infertile married couples. Vestnik Avitsenny. 2012;2(51):92–97. (In Russ).
8. Sulima A. N., Litvinov V. V., Yakovenko S. A. Carrying out of the assisted reproductive technologies programs for transport schemes with vitrified donor oocytes. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2015;18(1)(69):123–126. (In Russ).
9. Tyumina O. V. Structural features of general morbidity of late reproductive age woman with infertility. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;2:161. (In Russ).
10. Tyumina O. V., Moiseeva I. V., Chertukhina O. V. Mediko-organizatsionnye meropriyatiya dlya uluchsheniya zdorov'ya zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta s besplodiem. Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e. 2016;2(22):132–141. (In Russ).

РЕЗУЛЬТАТЫ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Костенко Е. В.^{1,3}, Павлов Р. В.^{2,3}

¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия;

³Отделение гинекологии, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С. М. Кирова», 414038, ул. Хибинская, 2, Астрахань, Россия;

Для корреспонденции: Костенко Екатерина Васильевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, ГБУЗ АО ГКБ № 3 имени С. М. Кирова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, e-mail: ev.kostenko@mail.ru

For correspondence: Ekaterina V. Kostenko, Obstetrician-Gynecologist of the Gynecological department, City Clinical Hospital № 3 named after S. M. Kirova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: ev.kostenko@mail.ru

Information about authors:

Kostenko E. V., <https://orcid.org/0000-0003-0459-2130>

Pavlov R. V., <https://orcid.org/0000-0001-5284-2419>

РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный анализ результатов абляции эндометрия в зависимости от способа предоперационной подготовки больных. Обследованы 150 пациенток пременопаузального возраста с гиперплазией эндометрия и разделены на две группы в зависимости от способа подготовки. Предоперационная подготовка была проведена двумя способами: интраоперационный кюретаж и гормональное истончение эндометрия, после чего выполнена гистерорезектоскопическая монополярная абляция эндометрия коагуляционно-вапоризационной технологией. Исходя из данного исследования выявлено, что предоперационное гормональное истончение эндометрия повышает эффективность процедуры до 85,7 % против 65,4 % у пациенток после интраоперационного кюретажа.

Ключевые слова: абляция эндометрия; предоперационная подготовка; гиперплазия эндометрия.

RESULTS OF ENDOMETRIAL ABLATION DEPENDING ON THE METHOD OF PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Kostenko E. V.^{1,3}, Pavlov R. V.^{2,3}

¹Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric faculty with a Course of Additional Professional Education, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³City Clinical Hospital №3 named after S. M. Kirova, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The comparative analysis of the results of endometrial ablation in relation to preoperative preparation of patients has been completed. The examination included 150 premenopausal women with endometrial hyperplasia. Patients were separated into two groups depending on the method preoperative preparation. Preoperative preparation was conducted in two ways: intraoperative curettage of the endometrium and hormonal suppression of the endometrium. Hysteroscopic monopolar ablation of the endometrium using coagulation-vaporization techniques was conducted after preoperative preparation. Proceeding from the study, it has been found that preoperative hormonal suppression or the endometrium enhancing the efficacy of the procedure to 84,5 % vs. 65,4 % in patients after intraoperative curettage.

Key words: endometrial ablation; preoperative preparation; endometrial hyperplasia.

Внутриматочная хирургия выделена как самостоятельное научно-клиническое направление в 80-х годах прошлого века и прочно вошла в повседневную практику гинекологических стационаров, что обусловлено меньшей травматичностью вме-

шательств, обеспечением более высокого качества жизни женщин после перенесенных операций, экономической целесообразностью [1; 2].

При лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия внутриматочные хи-

рургические вмешательства позволяют разрушить патологически измененные ткани, избегая расширенного оперативного вмешательства, уменьшают лекарственную нагрузку на организм, что особенно важно при лечении женщин старшего возраста с отягощенным соматическим статусом [3; 4]. Преимуществами гистерорезектоскопических вмешательств являются проведение манипуляций под контролем зрения с определением радикальности удаления эндометрия, возможность их выполнения при сочетанной патологии эндометрия и при деформации полости матки [5; 6].

Большинство публикаций указывает на высокую эффективность гистерорезектоскопических методик в лечении гиперплазии эндометрия в первые 6 месяцев после вмешательства – 80–100 % и на значительное снижение эффективности через 12–18 месяцев – до 45–65 % [7; 8]. Основной причиной снижения эффективности названы аденомиоз, регенерация или наличие неудаленной ткани эндометрия в полости матки [9]. Этот факт особенно настораживает врачей ввиду возможной злокачественной трансформации очагов регенерации и развития «синдрома резецированного эндометрия», проявляющегося циклической или хронической тазовой болью [10; 11]. Таким образом, определяющее значение имеет доступность полости матки осмотру и манипуляциям при последующих диспансерных наблюдениях. Выполнение резекции эндометрия ведет к образованию жестких синехий в полости матки, и она становится не доступной повторному осмотру. Напротив, при использовании коагуляционной методики в полости матки обнаруживаются мягкие, паутинообразные синехии, которые не препятствуют самопроизвольному отхождению крови и последующим манипуляциям [12]. Но в связи с невысокой эффективностью (до 65 %), обусловленной небольшой глубиной коагуляционного некроза эндометрия, данная методика применяется лишь в комбинации с другими гистерорезектоскопическими техниками [13; 14].

В научных исследованиях о причинах регенерации эндометрия после его коагуляции приведены данные о предварительном медикаментозном истончении эндометрия как способе, повышающем вероятность разрушения его базального слоя во время оперативного вмешательства, улучшая тем самым результаты лечения [15; 16]. В доступной отечественной литературе нет указаний на выработанные единые подходы к способам предварительной подготовки стенок полости матки к абляции эндометрия и оценке их влияния на результаты вмешательства и состояние больных. Таким образом, сравнение и дальнейшее изучение влияния различных способов предоперационной подготовки больных на результаты гистерорезек-

тоскопической коагуляционно-вапоризационной абляции явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились результаты обследования и лечения методом гистерорезектоскопической коагуляционно-вапоризационной абляции эндометрия 150 больных пременопаузального возраста с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, которые в анамнезе неоднократно получали консервативное лечение. Показанием для включения в группы явилось возобновление аномальных маточных кровотечений после окончания курса гормонального лечения. Пациентки находились на лечении в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С. М. Кирова» в 2014–2016 гг.

Критерии включения: выполненная репродуктивная функция, рецидивирующая гиперплазия эндометрия при неэффективности консервативной терапии, окончание последнего курса консервативной терапии за 6 месяцев до включения в настоящее исследование и более, согласие пациентки на участие в научном исследовании и проведение предоперационной медикаментозной подготовки, оперативное лечение, согласие пациентки и возможность для дальнейшего участия в исследовании в течение 24 месяцев.

Критерии исключения: наличие аденомиоза II–III степени, миома матки общим увеличением более 10–11 недель беременности, наличие миоматозных узлов, деформирующих полость матки, фолликулярно-мышечная дистрофия шейки матки, опухоли яичников, наличие злокачественных заболеваний эндометрия, матки, яичников, наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в фазе обострения, неполной ремиссии, наличие абсолютных противопоказаний для приёма гормональных лекарственных средств, наличие абсолютных противопоказаний для оперативного вмешательства.

Перед включением в проспективное исследование всем пациенткам до проведения абляции эндометрия было проведено общее клинико-лабораторное и гинекологическое обследование с последующим морфологическим исследованием образцов эндометрия.

Возраст обследованных 150 больных колебался от 45 до 54 лет, средний возраст составил $48,2 \pm 5,2$ года. Появление аномального маточного кровотечения являлось основной жалобой при обращении за медицинской помощью.

По результатам проведенного обследования была выявлена простая гиперплазия эндометрия без атипии у 42,4 % пациенток, сложная гиперплазия эндометрия без атипии – у 9,6 %

2018, том 21, № 2, вып. 2

пациенток, полипы эндометрия (на фоне эндометрия с нормальной пролиферацией) – у 48 % пациенток.

Среди сопутствующей гинекологической патологии выявлены аденомиоз I степени – у 49,7 % женщин, интрамуральные миоматозные узлы размерами до 2 см – у 25,8 % женщин.

Среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы – в 59,8 % случаев (в основном представлены артериальной гипертензией 1, 2 степени), хроническая анемия I–III степени выявлена у 52,4 % женщин, ожирение 1 и 2 степени – у 23,9 % женщин.

После проведения обследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от способа предоперационной подготовки стенок полости матки перед аблацией эндометрия.

В I группу (основную) вошли 98 пациенток, которым амбулаторно перед аблацией эндометрия было проведено медикаментозное истончение эндометрия и достигнута толщина М-эха 2–3 мм по данным трансвагинальной эхографии. В качестве средств медикаментозной подготовки использовались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, микродозированные комбинированные оральные контрацептивы, гестагены (медроксипрогестерон ацетат). Во II группу (сравнения) вошли 52 пациентки, которым интраоперационно было проведено выскабливание слизистой стенок полости матки, после чего сразу приступали к аблации эндометрия.

Гистерорезектоскопическая аблация эндометрия проводилась под внутривенной анестезией в условиях постоянно-проточной гистероскопии с контролем потерянной жидкости по монополярной методике коагуляционно-вапоризационной технологией. Использовали операционный гистерорезектоскоп (Olimpus) с диаметром сечения наружного тубуса 10 мм, набор электродов для аблации: «шарик» диаметром 3 мм и 5 мм, игольчатый и/или дисковый вапоротрод. Шариковым электродом аблацию эндометрия осуществляли в режиме «коагуляции» при мощности тока 80–100 Вт, обеспечивая деструкцию тканей на 3–4 мм в глубину. Вапоротрод использовали в режиме «резки» при мощности тока 200–250 Вт, обеспечивая деструкцию ткани на 7–8 мм в глубину. При полипах эндометрия резецировали ножку полипа до миометрия и коагулировали область ее основания. Операция завершалась при достижении полной коагуляции ткани (изменение цвета до желто-коричневого, утрата рыхлой структуры) во всех отделах полости матки. Контроль глуби-

ны коагуляции проводился интраоперационно с помощью ультразвукового исследования. Во время операции внутриматочное давление поддерживалось на постоянном уровне – до 100 мм рт. ст. со скоростью подачи жидкости до 200 мл/мин. В качестве расширяющей среды использовался 5 % раствор глюкозы. Количество раствора, абсорбированное в системный кровоток, рассчитывалось как разность между объемом введенной и выведенной жидкости. При достижении критического уровня интравазации вмешательство прекращалось на любом уровне.

Интраоперационно однократно проводилась профилактика инфекционных осложнений внутривенным введением цефалоспоринов второго поколения.

В послеоперационном периоде на 1 и 3 сутки, далее через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца всем больным проводилась эхография органов малого таза. При наличии показаний – контрольная гистероскопия, повторное морфологическое исследование регенерировавшего эндометрия.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ StatPlus6 AnalystSoft. Использовались параметрические и непараметрические критерии (критерий Стьюдента, Манна – Уитни, проводился χ^2 -тест). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценивали через 6, 12, 18, 24 месяца. Критерием эффективности аблации эндометрия явилась аменорея. При сохранении клиники маточного кровотечения или наличия бессимптомных остаточных участков эндометрия в полости матки оперативное вмешательство рассматривалось как неэффективное.

По полученным данным, в течение первых 6 месяцев после операции стойкая аменорея была отмечена у всех 100 % женщин, как первой, так и второй группы.

В течение последующего периода наблюдения через 12 месяцев стойкая аменорея сохранялась у 92,8 % пациенток I группы и у 86,4 % пациенток II группы, через 18 месяцев стойкая аменорея сохранялась у 85,7 % пациенток I группы и у 65,4 % пациенток II группы. Через 24 месяца наблюдения результаты остались прежними.

Таким образом, недостаточный эффект от аблации эндометрия суммарно за время наблюдения был выявлен у 14,3 % пациенток I группы сравнения и 34,6 % пациенток II группы сравнения.

Недостаточный эффект от аблации проявлялся ациклическими, скудными или умеренными,

продолжительностью до 7 дней, кровяными выделениями из половых путей, и/или гиперэхогенными очагами в полости матки, выявленными при трансвагинальной эхографии, и подозрительными на участки регенерировавшего эндометрия.

Всем больным с недостаточным эффектом от проведенного вмешательства была проведена контрольная гистероскопия и морфологическое исследование регенерировавшего эндометрия, при которых был выявлен рецидив гиперплазии эндометрия у пациенток I группы в 9,2 % случаев, а II группы – в 23,1 % случаев. В остальных случаях кровотечение было связано с прогрессированием аденомиоза и ростом миоматозного узла, 5,1 % случаев – в I группе и 11,5 % случаев – во II группе, что послужило показанием к гистерэктомии с придатками.

У пациенток с регенерацией эндометрия проводилась повторная абляция эндометрия с использованием коагуляционно-вапоризационной технологии. Повторное вмешательство проводилось однократно, у (9) 9,2 % пациенток I группы и у (12) 23,1 % пациенток II группы. Наблюдения за 21 пациентками после повторной абляции эндометрия проводились до 12–18 месяцев от момента повторного вмешательства, и результатом стала стойкая аменорея у (17) 80,1 % женщин. Тем (4) 19,9 % женщинам, у которых возобновились кровяные выделения, была проведена гистерэктомия с придатками. При морфологическом исследовании препаратов удаленных маток выявлено, что возобновление кровяных выделений было обусловлено наличием аденомиоза. Таким образом, повторное вмешательство оценили как эффективное и безопасное в отношении рецидивирования гиперплазии эндометрия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итог лечения и наблюдения за пациентками, выявлено, что причинами недостаточного эффекта после абляции эндометрия суммарно у 32 пациенток явились прогрессирование аденомиоза и рост миомы матки в 34,3 % случаев, недостаточная деструкция эндометрия с рецидивом гиперплазии эндометрия – в 65,6 % случаев. Тем не менее, при сочетании гиперплазии эндометрия с аденомиозом стойкая аменорея была достигнута после однократного вмешательства в 32,8 % случаев.

Состояние эндометрия на момент деструкции определяло эффективность оперативного вмешательства. Абляция эндометрия в условиях медикаментозно обусловленной его атрофии оказалась эффективнее на 20,3 %, и регенерация эндометрия с рецидивом гиперплазии происходила в 2,5 раза реже, чем в группе с интраоперационным кюретажем. После проведенной первой абляции эндо-

метрия в обеих группах полость матки оставалась доступной осмотру и манипуляциям в полном объеме, что позволило провести адекватный контроль и повторную абляцию эндометрия при необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозное истончение эндометрия до 2–3 мм улучшает результаты гистерорезектоскопической коагуляционно-вапоризационной абляции, обеспечивая более полное разрушение его базального слоя. Механическая подготовка эндометрия является допустимым методом предоперационной подготовки только при отсутствии возможности провести медикаментозное уменьшение толщины эндометрия. Повторная абляция эндометрия является безопасным и возможным методом лечения гиперплазии эндометрия при недостаточной эффективности первого вмешательства, повышающим эффективность данного малоинвазивного метода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование. Подготовка статьи не имела финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woods S., Taylor B. Global ablation techniques. Review. *Obstet. Gynecol. Clin.* 2013;40(4):687–695. doi: 10.1016/j.ogc.2013.09.001.
2. Spencer J. C., Louie M., Moulder J. K., Ellis V., Schiff L. D., Toubia T., Siedhoff M. T., Wheeler S. B. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(5):574.e1–574.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.024.
3. Попов А. А., Мананникова Т. Н., Алиева А. С., Барто Р. А. Абляция эндометрия при гиперпластических процессах у женщин перименопаузального возраста. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* 2016;3(4):211–212.
4. Китиашвили И. З., Власов А. С., Пушкарев А. С., Парфенов Л. Л., Гладченко Ю. Л., Миньковецкий В. Д. Особенности проведения анестезии в оперативной гинекологии у пациенток с экстрагенитальной патологией. *Астраханский медицинский журнал.* 2010;5(3):85–92.
5. Уланкина О. Г., Саркисов С. Э., Мамиконян И. О., Купрашвили М. И., Мананникова О. В. Гистероскопическая диагностика и лечение пациенток с пролиферативными процессами эндометрия. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки.* 2017;2:94–98.
6. Centini G., Troia L., Lazzeri L., Petraglia

F., Luisi S. Modern operative hysteroscopy. *Minerva Gynecol.* 2016;68(2):126–132.

7. Саркисов С. Э., Уланкина О. Г. Отдаленные результаты лечения гиперпластических процессов эндометрия после абляции эндометрия. *Онкогинекология.* 2016;1:18–23.

8. Moulder J. K., Yunker A. Endometrial ablation: consideration and complications. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28(4):261–266. doi: 10.1097/GCO.0000000000000282.

9. Simon R. A., Quddus M. R., Lawrence W. D., Sung C. J. Pathology of endometrial ablation failures: a clinicopathologic study of 164 cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015;34(3):245–252. doi: 10.1097/PGP.0000000000000147.

10. Wortman M., Vilos G. A., Vilos A. G., Abu-Rafea B., Dwyer W., Spitz R. Postablation endometrial carcinoma. *JSLs.* 2017;21(2):pii: e2017.00011. doi: 10.4293/JSLs.2017.00011.

11. Wishall K. M., Price J., Pereira N., Butts S. M., Della Badia C. R. Postablation risk factors for pain and subsequent hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 2014;124(5):904–910. doi: 10.1097/AOG.0000000000000459.

12. Vilos G. A., Oraif A., Vilos A. G., Ettler H., Edris F., Abu-Rafea B. Long-term Clinical Outcomes After Resectoscopic Endometrial Ablation of Nonatypical Endometrial Hyperplasia in Women With Abnormal Uterine Bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22(4):704. doi: 10.1016/j.jmig.2015.02.017.

13. McGurgan P. M., McIlwaine P. Complications of hysteroscopy and how to avoid them. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015;29(7):982–993. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.009.

14. Fergusson R. J., Lethaby A., Shepperd S., Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(11):CD000329. doi: 10.1002/14651858.CD000329.pub2.

15. Tan Y. H., Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(11):CD010241. doi: 10.1002/14651858.CD010241.pub2.

16. Oraif A., Smith J., Vilos G. A., Vilos A. G., Abduljabar H., Hollett-Caines J. A Single Injection of Depomedroxyprogesterone Acetate (Dmpa) Immediately After Rollerball Endometrial Ablation Significantly Improves Clinical Outcomes in Women With Heavy Menstrual Bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22(6S):S5. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.022.

REFERENCES

1. Woods S., Taylor B. Global ablation techniques. Review. *Obstet. Gynecol. Clin.* 2013;40(4):687–695. doi: 10.1016/j.ogc.2013.09.001.

2. Spencer J. C., Louie M., Moulder J. K., Ellis V., Schiff L. D., Toubia T., Siedhoff M. T., Wheeler S. B. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(5):574.e1–574.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.024.

3. Popov A. A., Manannikova T. N., Alieva A. S., Barto R. A. Ablatsiya endometriya pri giperplasticheskikh protsessakh u zhenshchin perimenopauzal'nogo vozrasta. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva.* 2016;3(4):211–212. (In Russ).

4. Kitiashvili I. Z., Vlasov A. S., Pushkarev A. S., Parfyonov L. L., Gladchenko Yu. L., Minkovetskiy V. D. The peculiarities of realization of anesthesia in operative gynecology in patients with extragenital pathology. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal.* 2010;5(3):85–92. (In Russ).

5. Ulanкина O. G., Sarkisov S. E., Mamikonyan I. O., Kuprashvili M. I., Mannanikova O. V. Gisteroskopicheskaya diagnostika i lecheniye bolnykh s proliferativnyimi protsessami endometriya. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2017;2:94–98. (In Russ).

6. Centini G., Troia L., Lazzeri L., Petraglia F., Luisi S. Modern operative hysteroscopy. *Minerva Gynecol.* 2016;68(2):126–132.

7. Sarkisov S. E., Ulanкина O. G. Long-term results in the treatment of hyperplastic processes in the endometrium after endometrial ablation. *Onkoginekologiya.* 2016;1:18–23. (In Russ).

8. Moulder J. K., Yunker A. Endometrial ablation: consideration and complications. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28(4):261–266. doi: 10.1097/GCO.0000000000000282.

9. Simon R. A., Quddus M. R., Lawrence W. D., Sung C. J. Pathology of endometrial ablation failures: a clinicopathologic study of 164 cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015;34(3):245–252. doi: 10.1097/PGP.0000000000000147.

10. Wortman M., Vilos G. A., Vilos A. G., Abu-Rafea B., Dwyer W., Spitz R. Postablation endometrial carcinoma. *JSLs.* 2017;21(2):pii: e2017.00011. doi: 10.4293/JSLs.2017.00011.

11. Wishall K. M., Price J., Pereira N., Butts S. M., Della Badia C. R. Postablation risk factors for pain and subsequent hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 2014;124(5):904–910. doi: 10.1097/AOG.0000000000000459.

12. Vilos G. A., Oraif A., Vilos A. G., Ettler H., Edris F., Abu-Rafea B. Long-term Clinical Outcomes After Resectoscopic Endometrial Ablation of Nonatypical Endometrial Hyperplasia in Women With Abnormal Uterine Bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22(4):704. doi: 10.1016/j.jmig.2015.02.017.

13. McGurgan P. M., McIlwaine P. Complications of hysteroscopy and how to avoid them. *Best Pract.*

Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015;29(7):982–993. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.009.

14. Fergusson R. J., Lethaby A., Shepperd S., Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;(11):CD000329. doi: 10.1002/14651858.CD000329.pub2.

15. Tan Y. H., Lethaby A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. Cochrane

Database Syst. Rev. 2013;(11):CD010241. doi: 10.1002/14651858.CD010241.pub2.

16. Oraif A., Smith J., Vilos G. A., Vilos A. G., Abduljabar H., Hollett-Caines J. A Single Injection of Depomedroxyprogesterone Acetate (Dmpa) Immediately After Rollerball Endometrial Ablation Significantly Improves Clinical Outcomes in Women With Heavy Menstrual Bleeding. J. Minim. Invasive Gynecol. 2015;22(6S):S5. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.022.

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕННЫ РАЗЛИЧНЫЕ ИСХОДЫ СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ?

Курочка М. П., Волокитина Е. И.

Кафедра акушерства и гинекологии № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия;

Для корреспонденции: Курочка Марина Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 4, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: marina-kurochka@yandex.ru

For correspondence: Marina P. Kurochka, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 4, Rostov State Medical University, e-mail: marina-kurochka@yandex.ru

Information about authors:

Kurochka M. P., <https://orcid.org/0000-0001-5746-0727>

Volokitina E. I., <https://orcid.org/0000-0002-6892-7481>

РЕЗЮМЕ

Сверхранние преждевременные роды являются сравнительно новой проблемой для отечественного акушерства. Частота их невысока, около 5 % от всех преждевременных родов, но значителен вклад в показатели младенческой заболеваемости и смертности, инвалидности детей. По данным различных источников, в мире выживает от 40 до 70 % очень рано родившихся детей. Общеизвестно, что выживаемость прямо пропорциональна сроку беременности. Но срок не единственный фактор, оказывающий воздействие на исход для новорожденного. Целью нашего исследования явилась оценка влияния метода родоразрешения, наличия задержки роста плода, проведения антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома, лейкоцитоза венозной крови матери на исход сверхранных преждевременных родов. В статье представлены результаты ретроспективного анализа 55 историй сверхранных преждевременных родов за 2011–2012 гг. Проведен статистический анализ, составлена модель дискриминантного анализа. Выявлено, что наибольшее влияние на прогноз для новорожденного оказывают срок беременности на момент родов и задержка роста плода. Кесарево сечение является более бережным методом при спонтанном начале родовой деятельности, при дородовом излитии вод метод родоразрешения не оказывает влияния на перинатальный исход. Кортикостероиды повышают выживаемость новорожденных только при индуцированных сверхранных родах. Не установлена корреляция между лейкоцитозом в венозной крови матери и системным воспалительным ответом у плода.

Ключевые слова: сверхранние преждевременные роды; метод родоразрешения; задержка роста плода; антенатальное введение кортикостероидов; лейкоцитоз у матери.

WHAT IS THE REASON FOR THE DIFFERENT OUTCOMES OF EXTREMELY PRETERM BIRTH?

Kurochka M. P., Volokitina E. I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

SUMMARY

Extremely preterm birth is a rather new problem for domestic obstetrics. Their level is low, over 5 % of all premature births, but its effects to the indicators of infant morbidity and mortality, disability of children is significant. According to various sources, between 40 % and 70 % of very young children survive in the world. It is well known that survival rate is directly proportional to the duration of pregnancy. But gestational age is not the only criteria of outcome for a newborn. Extra early preterm birth has early and long-term consequences. Early effects include bronchopulmonary dysplasia, retinopathy, hydrocephalus, periventricular leukomalacia. Cerebral palsy, mental retardation, cognitive impairment, blindness and deafness can characterize the long-term consequences. The aim of our study was to assess the impact of delivery method, the fact of fetal growth retardation, antenatal prevention of respiratory distress syndrome, leukocytosis of the mother's venous blood on the outcome of extremely preterm birth. There are the results of a retrospective analysis of 55 stories of extremely preterm delivery in 2011–2012. The statistical analysis and the model of discriminant analysis have been done. The fact that the main influences on the newborn's prognosis are the pregnancy's term at the time of delivery and delay in fetal growth has brought out. Caesarean section is more careful method at the spontaneous onset of labor, and prenatal water outflow method of delivery has no impact on the perinatal outcome. Corticosteroids increase the survival rate of newborns only in case of induced labor. The correlation between leukocytosis in the venous blood of the mother and the systemic inflammatory response in the fetus is not determined.

Keywords: extremely preterm birth; delivery method; fetal growth retardation; antenatal corticosteroids; the mother's blood leukocytosis.

Сверхранние преждевременные роды – сравнительно новая проблема для отечественного акушерства. В настоящее время в нашей стране идёт

накопление опыта по данному вопросу, пересмотр тактики ведения родов в сроках беременности от 22 до 28 недель, продолжается разработка методов

профилактики. А как же обстоят дела в странах Европы и Америки, давно перешедших на новые критерии живорождения? Страны с высоким уровнем дохода, по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), производят регистрацию детей, родившихся с массой от 500 г, с 1977 года. Однако за прошедшие четыре десятилетия западные учёные пришли к выводу, что критическим пределом жизнеспособности плода является срок 23 недели, а не 22. В Бельгии, Италии, Испании, Франции, Нидерландах рекомендован отказ от реанимационных мероприятий в сроках 22–23 недели, даже с 25 недель вопрос решается индивидуально. Проведенное общемировое исследование показало, что выживает около 1 % детей, родившихся в сроке 22–23 недели, тогда как в 25–26 недель этот показатель возрастает до 44 %, из выживших 23–24 недельных новорождённых две трети становятся инвалидами с детства [1]. Из родившихся в сроке до 26 недель 90 % погибают в течение первого месяца жизни [2].

Так от чего же умирают дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении? Основной причиной смерти является инфекционная патология – генерализованная внутриутробная инфекция и неонатальный сепсис. Кроме того, эти дети могут погибать от множественных внутриутробных пороков развития. Все дети с ЭНМТ нуждаются в реанимационной помощи [3]. В процессе выхаживания врачи сталкиваются с такими осложнениями, как респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит и кишечная непроходимость, особенно у детей с задержкой развития плода (ЗРП) вследствие длительной внутриутробной ишемии органов брюшной полости. К ранним последствиям сверхранных преждевременных родов относятся бронхо-лёгочная дисплазия, ретинопатия, повышенная восприимчивость к вирусно-бактериальным инфекциям, гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция. Ранние осложнения лежат в основе формирования отдалённых последствий сверхранных преждевременных родов, таких как детский церебральный паралич, задержка умственного и физического развития, слепота, глухота, психические расстройства, трудности в обучении [4].

Значительную популярность в научном мире на сегодняшний момент приобрёл вопрос выбора рационального метода родоразрешения при сверхранных преждевременных родах. Известно, что кесарево сечение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщины, повышая частоту септических осложнений и кровотечений в послеродовом периоде и, как следствие, бесплодия и невынашивания в дальнейшем. В то

же время абдоминальные роды считаются более бережным методом рождения для недоношенного ребёнка [5].

Перинатальная заболеваемость и смертность напрямую зависят от срока беременности на момент родов, а также от массы тела при рождении. Известно, что задержка внутриутробного роста среди недоношенных встречается в три раза чаще, чем среди родившихся в срок [6]. Однако срок беременности и вес не единственные факторы, определяющие прогноз для преждевременно родившегося ребёнка.

В глобальном отчёте ВОЗ «Родившиеся слишком рано» большое внимание уделяется необходимости антенатального введения кортикостероидов как меры улучшения выживания недоношенных новорождённых. Однако описание касается всех детей, родившихся до 34 недель, без акцента на группу недоношенных [7].

Известно, что в большинстве стран мира инфекция матери является ведущей причиной досрочного прерывания беременности [3]. Причём чем меньше срок, тем большую роль играет инфекционный фактор [8]. Показателем активности инфекционного процесса в организме матери является уровень лейкоцитов в периферической крови [9], но есть мнения, что лейкоцитоз со сдвигом формулы влево обладает низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции [10; 11].

Целью нашего исследования явилось определение влияния метода родоразрешения, задержки внутриутробного роста плода, антенатального введения кортикостероидов, уровня лейкоцитов в материнской венозной крови на выживаемость очень рано родившихся детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр». Был выполнен ретроспективный анализ 55 историй сверхранных преждевременных родов за 2011–2012 гг. Все пациентки были разделены на три группы: в первую группу вошли женщины с индуцированными сверхранными родами: $n=12$ (причиной индукции стали тяжёлые гипертензивные расстройства, кровотечения вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной и предлежащей плаценты, один случай несостоятельности рубца на матке), во вторую – пациентки со спонтанным началом родовой деятельности до разрыва плодных оболочек: $n=17$, в третью – женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек: $n=26$. В каждой из групп были выделены 3 подгруппы в зависимости от исхода для новорождённых в течение первого месяца жизни: выписанные домой, переведённые на второй этап выхаживания или в специализирован-

2018, том 21, № 2, вып. 2

ные отделения (кардиоцентр, офтальмологию, хирургию), умершие. Проведен статистический анализ значимости ряда факторов на перинатальный исход, построена модель дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все группы были сопоставимы по возрасту женщин, сроку беременности, росту и весу новорождённых (табл. 1)

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель	1 группа (M±s)	2 группа (M±s)	3 группа (M±s)	p ₁₂	p ₁₃	p ₂₃
Срок беременности	26,5±0,68	26,1±1,0	26,1±1,1	0,41	0,27	1,1
Возраст рожениц	28,8±4,47	28,8±4,5	28,2±4,7	0,41	0,27	1,00
Рост плода	33,5±3,94	35,1±2,1	34,3±3,1	0,98	0,47	0,47
Вес плода	838±218	891,8±144,3	871,9±207,2	0,15	0,45	0,48

Примечание: p₁₂ – значимость различий 1–2 групп; p₁₃ – значимость различий 1–3 групп; p₂₃ – значимость различий 2–3 групп.

Распределение частоты исходов в сравниваемых группах приведено ниже (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика подгрупп

Группа	Выписаны домой	Переведены	Умерли	Всего
1 группа	6 (50,00 %)	2 (16,67 %)	4 (33,33 %)	12
2 группа	4 (23,53 %)	5 (29,41 %)	8 (47,06 %)	17
3 группа	9 (34,62 %)	6 (23,08 %)	11 (42,31 %)	26
Всего	19	13	23	55

Примечание: значимость различий 1–2 групп, p₁₂=0,32; значимость различий 1–3 групп, p₁₃=0,67; значимость различий 2–3 групп, p₁₂=0,72.

Сравнение распределения по исходам не выявило значимых различий между группами (p>0,05).

Принимая во внимание высокую смертность детей, родившихся очень рано вне зависимости от варианта начала сверхранных родов, мы оценили влияние метода родоразрешения на исход по группам.

В первой группе всем женщинам было выполнено кесарево сечение, погибло 33,33 % детей.

Во второй группе у 10 женщин из 17 роды завершились через естественные родовые пути, 7 были экстренно прооперированы (табл. 3).

Таблица 3

Методы родоразрешения и исходы во второй группе

Исход	Естественные роды	Кесарево сечение	Всего
Выписаны домой	1 (25,00 %)	3 (75,00 %)	4
Переведены	2 (40,00 %)	3 (60,00 %)	5
Умерли	7 (87,50 %)	1 (12,50 %)	8
Всего	10	7	17

Оперативное родоразрешение для пациентов второй группы существенно повышает выживаемость, значимость различий приближается к статистически значимому уровню (p=0,055). Обращает на себя внимание, что в абсолютных цифрах только один ребёнок из 10 родившихся естественным путём был выписан домой, в то же

время при кесаревом сечении 3 из 7 детей имели благоприятный исход. Среди умерших преобладали дети после естественного родоразрешения (7 из 10), после кесарева сечения умер только один ребёнок из 7.

Несколько иная картина наблюдается в третьей группе (табл. 4).

Таблица 4

Методы родоразрешения и исходы в третьей группе

Исход	Естественные роды	Кесарево сечение	Всего
Выписаны домой	4 (44,44 %)	5 (55,56 %)	9
Переведены	1 (16,67 %)	5 (83,33 %)	6
Умерли	4 (36,36 %)	7 (63,64 %)	11
Всего	9	17	26

Неблагоприятный перинатальный исход чаще наблюдался среди женщин, родоразрешённых путём кесарева сечения, однако статистически значимого влияния в группе с преждевременным разрывом плодных оболочек не было обнаружено ($p=0,51$).

Следующим фактором, влияние которого на исход для очень рано родившихся детей мы оценивали, являлась задержка роста плода. Задержка роста плода существенно чаще встречалась в группе индуцированных родов (50 %), что связано с влия-

нием на плод гипертензии матери, первичной плацентарной недостаточности, которые и послужили поводом для досрочного родоразрешения. Но порога статистической значимости эта разница между группами не достигает ($p_{12}=0,11$, $p_{13}=0,14$). Во второй и третьей группах частота ЗРП была примерно одинаковой и составила 17,65 % и 23,08 % соответственно. Однако при рассмотрении подгрупп по перинатальным исходам оказалось, что наличие ЗРП резко (и статистически значимо) увеличивает смертность (табл. 5).

Таблица 5

Влияние задержки роста плода на исход для новорожденного

Исход	Отсутствие ЗРП	Наличие ЗРП	Всего
Выписаны домой	16 (84,21 %)	3 (15,79 %)	19
Переведены	12 (92,31 %)	1 (7,69 %)	13
Умерли	12 (52,17 %)	11 (47,83 %)	23
Всего	40	15	55

Примечание: значимость различий в частоте ЗРП в подгруппах «Выписаны домой – Переведены», $p_{12}=0,17$; значимость различий в частоте ЗРП в подгруппах «Выписаны домой – Умерли», $p_{13}=0,009$; значимость различий в частоте ЗРП в подгруппах «Переведены – Умерли», $p_{12}=0,018$.

Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорождённых проводилась дексаметазоном внутримышечно в суточной дозе 24 мг в сроках беременности от 24 до 27 недель 6 дней. При сроке гестации 22–23 недели 6 дней кортикостероиды не вводились, поэтому 100 % охвата не наблюдалось ни в одной из групп. В первой группе профилактика была выполнена в 41,67 % случаев. Относительно низкий процент охвата связан с urgentностью ситуации (кровотечение, тяжёлая преэклампсия) в ряде случаев. Во второй группе дексаметазон получили 76,47 % женщин, в третьей – 88,46 %. Наибольший процент охвата антенатальной профилактикой в группе с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) связан с большей длительностью пребывания этих пациенток в стационаре до родоразрешения. Учитывая столь существенные отличия в частоте проведения профилактики РДС по группам, статистический анализ проводился отдельно внутри каждой группы между подгруппами: выписанных домой, переведённых для дальнейшего выхаживания, умерших. В результате сравнения были сделаны следующие выводы:

- наличие профилактики для первой группы пациенток существенно повышает выживаемость, достоверность различий приближается к статистически значимому уровню ($p=0,12$), что соответствует данным литературы [12];
- для второй и третьей групп значимость различий в частоте исходов при отсутствии и наличии профилактики РДС плода не выявлена ($p=0,23$; $p=0,39$), возможно, в связи с тем, что во второй группе другие факторы в большей степени определяют исход, а в третьей группе безводный промежуток оказывает положительное воздействие на созревание лёгких плода.

Повышение уровня лейкоцитов в крови беременной во втором триместре выше $12 \times 10^9/\text{л}$ рассматривается как признак активного воспалительного процесса любой локализации. В нашем исследовании в первой и второй группах лейкоцитоз встречался менее чем у 50 % женщин, поэтому мы провели статистический анализ влияния дан-

2018, том 21, № 2, вып. 2

ного показателя на перинатальные исходы только в третьей группе (с ПРПО). У матерей, дети которых были выписаны домой, повышение уровня лейкоцитов отмечено в 77,78 %; у женщин, дети которых погибли, практически также – 80 %; у пациенток, дети которых нуждались в стационарной помощи в постнеонатальном периоде, лейкоцитоз встречался в 66,67 %. Таким образом, статистически достоверные отличия в перинатальных исходах у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в зависимости от уровня лейкоцитоза периферической крови не выявлены ($p=0,82$).

Ввиду того, что наибольшее число благоприятных перинатальных исходов мы наблюдали

в группе с индуцированными родами, эта группа стала контрольной. Отношение шансов показало, что шанс погибнуть для ребёнка при преждевременном излитии вод в 1,27 раза выше, чем при индуцированных родах. Шанс погибнуть при спонтанном развитии регулярной родовой деятельности в 1,41 раза выше в сравнении с индуцированным родоразрешением.

Была построена модель дискриминантного анализа для оценки влияния всех рассмотренных факторов на прогнозирование исхода для новорождённого. Выбраны наиболее прогностически значимые показатели (табл. 6).

Таблица 6

Наиболее прогностически значимые показатели

Показатель	р-уровень
Срок беременности	0,0015
Наличие ЗРП	0,066
Рост плода	0,102

Остальные показатели показали полное отсутствие статистической значимости и не увеличивали процент прогнозирования исходов. Показатели, включенные в модель, лучше прогнозируют результаты у выписанных домой (чувствительность 77,9 %) или умерших (чувствительность 81,0 %) и плохо прогнозируют подгруппу пациентов, переведённых в другие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) для дальнейшего

выхаживания (чувствительность 45,5 %), что легко объясняется тем фактом, что перевод в другой стационар – это не окончательный исход в отличие от выздоровления и смерти, в дальнейшем все они разделятся на выписанных домой и умерших. Это видно на диаграмме рассеяния канонических значений (рис. 1). На рисунке видно «перемешивание» подгрупп «Выписаны домой» и «Переведены в ЛПУ».

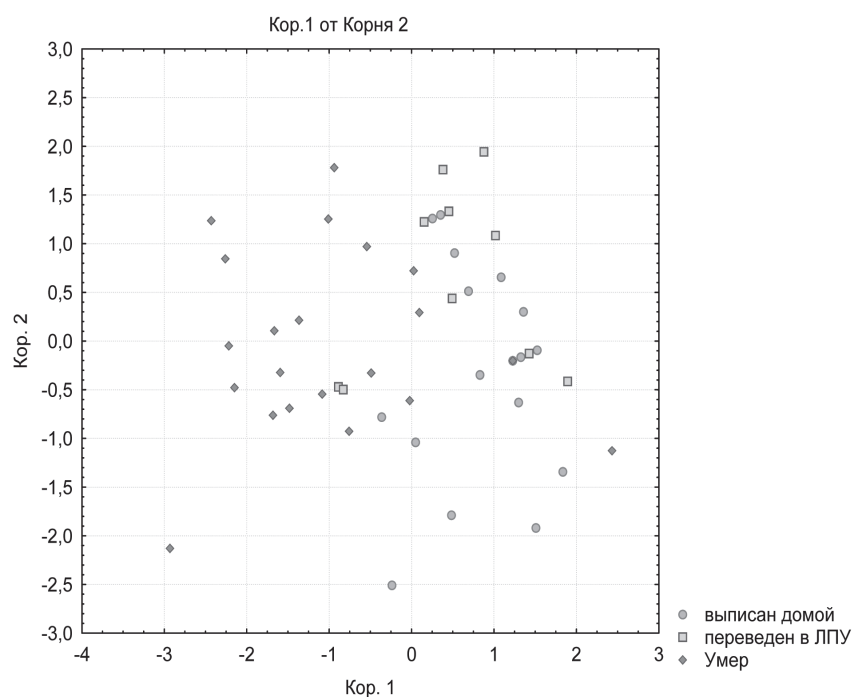


Рис. 1. Диаграмма рассеяния канонических значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что сверххранние преждевременные роды включают в себя как спонтанные, так и индуцированные родоразрешения. Статистически значимых различий в исходах не было выявлено, перинатальная смертность высока во всех группах. При анализе зависимости исходов для новорождённых от метода родоразрешения оказалось, что кесарево сечение существенно повышает выживаемость детей (показатель близок к статистически значимому) в группе со спонтанным началом регулярной родовой деятельности; в группе с преждевременным разрывом плодных оболочек статистически достоверных различий выявлено не было; все индуцированные роды в нашем исследовании были оперативными, что не позволяет сделать вывод о влиянии метода родоразрешения на исход для детей в этой группе. Наличие задержки роста плода существенно и статистически значимо увеличивает смертность среди новорождённых, то есть является значимым фактором риска неблагоприятного исхода, что соответствует данным мировой литературы. Проведение антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода повышает шансы на благоприятный исход в группе индуцированных родов, хотя статистической достоверности не выявлено. Во второй и третьей группах влияние дексаметазона на перинатальный исход не выявлено. Уровень лейкоцитоза отражает состояние здоровья матери, но не является маркером состояния плода. Более благоприятные исходы в соответствии с отношением шансов наблюдаются при индуцированных сверххранних родах, что, вероятно, связано с правильным выбором времени родоразрешения.

ВЫВОДЫ

1. Исход сверххранних преждевременных родов всегда зависит от сочетания ряда факторов, наиболее значимыми из которых являются срок беременности, наличие ЗРП и рост плода.
2. Выбор метода родоразрешения должен быть строго персонифицирован в зависимости от акушерской ситуации, предполагаемого прогноза для новорождённого, а также согласия матери.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
2. Гаврилова А. А., Парыгина А. Н. Сверххранние и ранние преждевременные роды: спорные во-

просы. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018;20(1):24–28. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-20-1.

3. Клестова Е. О., Стронина С. Н., Башкарова С. А. Выживаемость и нарушение неврологического развития у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Молодой ученый. 2016;4(108):283–285.

4. Wood N. S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A. T., Wilkinson A. R. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N. Engl. J. Med. 2000;343(6):378–384. doi: 10.1056/NEJM200008103430601.

5. Berghenhenegouwen L. A., Meertens L. J., Schaaf J., Nijhuis J. G., Mol B. W., Kok M., Scheepers H. C. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014;172:1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.017.

6. Деметьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорождённого. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003;(приложение).

7. Howson C. P., Kinney M. V., Lawn J. E., eds. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds. Geneva: World health organization; 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1. Accessed March 4, 2018.

8. Сухих Г. Т., Ходжаева З. С., Донников А. Е., Трофимов Д. Ю., Оленев А. С., Федотовская О. И. Молекулярно-генетические предикторы эффективности токолитической терапии в пролонгировании беременности при угрожающих преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2014;2:27–34.

9. Galinsky R., Polglase G. R., Hooper S. B., Black M. J., Moss T. J. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. J. Pregnancy. 2013;2013:412831. doi: 10.1155/2013/412831.

10. Maki Y., Furukawa S., Kodama Y., Sumiyoshi K., Kino E., Sameshima H. Preterm labor and neonatal sepsis caused by intrauterine *Helicobacter cinaedi* infection. J. Infect. Chemother. 2016;22(6):414–416. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.008.

11. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2013 г. № 15–4/10/2–9480. М.; 2013. Доступно по: http://kurskzdrav.ru/files/kr2016/akysherstoi_ginekologiya/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%BC%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B4%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%8B.pdf. Ссылка активна на 31.03.2018.

12. Källén K., Serenius F., Westgren M., Maršál K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely

preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015;94(11):1203–1214. doi: 10.1111/aogs.12726.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V. M., Antonov A. G. *Prezhdevremennye rody. Nedonoshennyy rebenok.* M.: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ).
2. Gavrilova A. A., Parygina A. N. Extra-early and early premature births: controversial issues. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke».* 2018;20(1):24–28. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-20-1. (In Russ).
3. Klestova E. O., Stronina S. N., Bashkatova S. A. Vyzhivayemost' i narushenie nevrologicheskogo razvitiya u detei, rodivshikhsya s ekstremal'no nizkoi massoi tela. *Molodoi uchenyi.* 2016;4(108):283–285. (In Russ).
4. Wood N. S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A. T., Wilkinson A. R. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(6):378–384. doi: 10.1056/NEJM200008103430601.
5. Bergenhenegouwen L. A., Meertens L. J., Schaaf J., Nijhuis J. G., Mol B. W., Kok M., Scheepers H. C. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;172:1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.017.
6. Dement'eva G. M. Nizkaya massa tela pri rozhdenii. Gipoksiya ploda i novorozhdennogo. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2003;(prilozhenie). (In Russ).
7. Howson C. P., Kinney M. V., Lawn J. E., eds. *March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO.*

Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds. Geneva: World health organization; 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1. Accessed March 4, 2018.

8. Sukhikh G. T., Khodzhaeva Z. S., Donnikov A. E., Trofimov D. Yu., Olenov A. S., Fedotovskaya O. I. Molecular genetic predictors of the efficiency of tocolytic therapy in pregnancy prolongation in threatened preterm labor. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;2:27–34. (In Russ).
9. Galinsky R., Polglase G. R., Hooper S. B., Black M. J., Moss T. J. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J. Pregnancy.* 2013;2013:412831. doi: 10.1155/2013/412831.
10. Maki Y., Furukawa S., Kodama Y., Sumiyoshi K., Kino E., Sameshima H. Preterm labor and neonatal sepsis caused by intrauterine *Helicobacter cinaedi* infection. *J. Infect. Chemother.* 2016;22(6):414–416. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.008.
11. *Prezhdevremennye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol).* Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 17.12.2013 g. № 15–4/10/2–9480. M.; 2013. Dostupno po: http://kurskzdrav.ru/files/kr2016/akyshersto_i_ginekologiya/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%8B.pdf. Ssylka aktivna na 31.03.2018. (In Russ).
12. Källén K., Serenius F., Westgren M., Maršál K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015;94(11):1203–1214. doi: 10.1111/aogs.12726.

УДК 618.3-06

ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И., Захарова Т. П., Овакимян М. А., Сафарян И. Р., Беляева Е. В.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, 20, Москва, Россия;

Для корреспонденции: Сафарян Ирма Романовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: safairma@yandex.ru

For correspondence: Irma R. Safaryan, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: safairma@yandex.ru

Information about authors:

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Gevorkyan M. A., <https://orcid.org/0000-0002-2126-1264>

Manukhina E. I., <https://orcid.org/0000-0003-2576-4368>

Zaharova T. P., <https://orcid.org/0000-0001-6393-6875>

Ovakimyan M. A., <https://orcid.org/0000-0002-5943-6269>

Safaryan I. R., <https://orcid.org/0000-0002-0724-6690>

Belyaeva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-1229-5072>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты наблюдения и лечения 36 беременных, у которых беременность наступила в результате проведенной комплексной патогенетически обоснованной терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников. Проведен анализ течения беременностей и родов у данного контингента женщин. Все пациентки с гиперандрогенией относятся к группе высокого риска по невынашиванию беременности, в связи с этим беременность у этих больных должна планироваться после коррекции гормональных нарушений. Показано, что во время беременности при неклассической форме врожденной дисфункции коры надпочечников необходимы ранняя диагностика и лечение угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии и эклампсии, что позволяет снизить перинатальные потери и получить здоровое потомство.

Ключевые слова: гиперандрогения; дисфункция коры надпочечников; врожденная гиперплазия коры надпочечников; беременность; невынашивание беременности, репродуктивные потери.

PREVENTIVE MAINTENANCE OF MISCARRIAGE IN PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM ADRENAL ORIGIN AND NORMAL BODY WEIGHT

Manukhin I. B., Gevorkyan M. A., Manukhina E. I., Zaharova T. P., Ovakimyan M. A., Safaryan I. R., Belyaeva E. V.
A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of observation and treatment of 36 pregnant women, whose pregnancy resulted from complex pathogenetically substantiated therapy of the nonclassical form of congenital adrenal cortex dysfunction. An analysis of the course of pregnancy and childbirth in this contingent of women was performed. All patients with hyperandrogenism belong to the high risk group for miscarriage; therefore, pregnancy in these patients should be planned after correction of hormone disorders. It is shown that during pregnancy with congenital adrenal hyperplasia, early diagnosis and treatment of the threat of abortion, placental insufficiency, preeclampsia and eclampsia is necessary, which allows reducing perinatal losses and obtaining healthy offspring.

Key words: hyperandrogenism; congenital adrenal hyperplasia; adrenal dysfunction; congenital adrenal hyperplasia; pregnancy; miscarriage; reproductive losses.

Гиперандрогению (ГА) называют болезнью века [1]. Нарастание её частоты объясняется научно-техническим прогрессом, повышением психической и физической активности женщин, хроническими стрессами, прогрессирующими успехами в терапии бесплодия и невынашивания беремен-

ности, вызванными ГА, и последующим воспроизводством потомства с теми же проблемами, что и у родителей [1; 2].

Гиперандрогения является причиной 60–74 % бесплодия, вызванного эндокринными нарушениями, и 32 % невынашивания беременности [3].

Вирилизация, гирсутизм, андройдный тип телосложения, характерные для классических форм ГА, не обременяют пациенток с неклассическими формами ГА надпочечникового генеза. Именно неклассическая форма надпочечниковой ГА чаще всего остается вне поля зрения врача. Надпочечниковая гиперандрогения, как этиологический фактор невынашивания, наблюдается чаще (в 30 % случаев), чем достаточно известная врачам яичниковая форма синдрома поликистозных яичников (12 %), но значительно чаще невынашивание сопровождается беременностью при смешанной форме (58 %), где приобретенная ГА осложняет яичниковую [4].

Андрогены в женском организме вырабатываются в надпочечниках (основная часть): дегидроэпиандростерон (ДЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), андростерон. В яичниках вырабатываются более сильные андрогены (25 %): тестостерон, дегидротестостерон. Существует экстрагонадный путь продукции андрогенов – в тканях (жировая клетчатка, мышцы) – путем конверсии из андростендиона в дегидроандростерон. Следует помнить, что андрогены образуются из прогестерона при участии ферментов цитохрома Р 450. Так, холестерин метаболизируется в прегненолон с последующим последовательным образованием 17-ОН-прегненолона, ДЭА, ДГЭА-С. Другой путь метаболизма обеспечивает последовательное образование прогестерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), андростендиона, кортизола, альдостерона. Об этой особенности метаболизма необходимо помнить при назначении гестагенов, повторяющих формулу эндогенного прогестерона, небеременной и тем более беременной женщине с нарушенной функцией ферментных систем [5; 6].

Тестостерон синтезируется из холестерина животного происхождения, поступающего с пищей, или в печени. Он циркулирует в крови в свободном состоянии (2 %) и связанном с белками (54 % с альбуминами и 44 % с глобулином – глобулин, связывающий половые гормоны). Свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически активным [7–9], поэтому при обследовании пациентки важно определение свободного тестостерона, который способен соединяться с рецепторами и оказывать свойственное ему действие.

Секреция надпочечниковых андрогенов стимулируется адренокортикотропным гормоном и угнетается кортикостероидами. Андрогены яичников не отвечают на адренокортикотропный гормон и кортикостероиды, их секреция находится под влиянием лютеинизирующего гормона. Андрогены, поступающие из тканей, конвертируются в автономном режиме, поэтому их источник (жировую ткань) нельзя «уговорить» гормональными пре-

паратами, с ним надо расстаться путем снижения веса. Особенность соподчиненности гормонов лежит в основе функциональных проб с дексаметазоном, адренокортикотропным гормоном [10].

Андрогены выделяются с мочой в виде метаболитов, объединяемых в группу 17-кетостероидов (17-КС). По содержанию 17-КС можно судить об уровне гиперандрогении, но не об ее источнике. Для дифференциальной диагностики необходимо определить ДЭА, ДГЭА-С, 17-ОНП – маркеры надпочечниковой ГА, тестостерон свободный и общий – маркеры яичниковой ГА. Андрогены необходимы женскому организму, но в определенном, запрограммированном природой количестве, высокий уровень андрогенов сопровождается целым рядом изменений, нарушающих основные функции женского организма (репродуктивную, менструальную), изменяют внешний вид, конституцию, способствуют развитию метаболического синдрома, который отягощает ГА. В метаболизме андрогенов участвует 5-альфа-редуктаза, образуется агрессивный андроген, не переходящий в эстроген [4]. Избыточное образование андрогенов нарушает ароматизацию в эстрогены, ингибирует фолликулостимулирующий гормон, рецепторы к лютеинизирующему гомону, блокирует развитие фолликула, завершающееся его атрезией.

В свою очередь, важна пренатальная диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников. Первый вариант – в ранние сроки беременности – биопсия хориона, кариотипирование (HLA, CYP 21B, C4A, C4B); второй вариант – в более поздние сроки – амниоцентез в 17–18 недель для определения 17-ОНП, андростерона в околоплодных водах и биопсия плаценты для определения пола плода (не ультразвуковое исследование (УЗИ)). Тактика: при повышенном уровне 17-ОНП в околоплодных водах диагноз врожденной гиперплазии коры надпочечников у плода не вызывает сомнения, но степень тяжести определить нельзя. Плодам женского пола лечение проводят в течение всей беременности. Некоторые авторы считают, что судьбу ребенка определяют родители. Третий вариант – неинвазивные методы диагностики: определение плодовой дезоксирибонуклеиновой кислоты в материнской плазме (полимеразная цепная реакция, пол, кариотип), УЗИ плода в 12–17 недель беременности (определение пола и размеров надпочечников). Важными являются сроки гестации 13, 24, 28 недель, так как в этот период возможна гиперпродукция андрогенов, что связано с продукцией гормонов эндокринными органами плода [4; 11].

Цель исследования – разработать меры профилактики ранних потерь беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 36 беременных с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников. Обследование и наблюдение беременных проходило на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России при амбулаторно-поликлиническом центре ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова». Данная группа обследуемых пациенток была в возрасте 21–35 лет и с нормальной массой тела. У всех обследованных беременность наступила после проведенного посиндромного комплексного патогенетически обоснованного лечения бесплодия. Критериями включения до беременности являлись: клинические признаки, лабораторные признаки ГА с оценкой всех метаболитов андрогенов с повышенной стероидной активностью (тестостерон общий – более 3,0 нмоль/л, тестостерон свободный – более 2,5 пг/мл, андростендион – более 10,0 нмоль/л и дегидротестостерон – более 350 пг/мл). Критериями невключения до беременности являлись: анатомические, генетические, иммунологические и другие эндокринные (тяжелые заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия нефункционального генеза, болезнь Иценко – Кушинга) факторы невынашивания беременности, тяжелые экстрагенитальные заболевания, приводящие к нарушению гормонального гомеостаза, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, а также тяжелая патология системы гемостаза (тромбозы в анамнезе и так далее).

Раннюю диагностику беременности проводили на основании исследования концентрации β -хорионического гонадотропина в плазме крови. Через 10–14 дней после биохимической диагностики беременности производили УЗИ для констатации плодного яйца в матке. УЗИ в сроке 6–8 недель позволяло визуализировать сердцебиение плода, уточнить количество плодов, признаки угрозы прерывания (гипертонус матки, отслойка хориона, ретрохориальная гематома), патологию хориона, свидетельствующую о формирующейся плацентарной дисфункции (низкое прикрепление хориона, гипоплазия). В сроке 11–12 недель производили эхографическое измерение толщины шейной складки плода с целью выявления признаков синдрома Дауна. Дополнительно производили УЗИ с этой целью, а также для прогнозирования осложненного течения беременности и хромосомных патологий (фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода, преэклампсии и эклампсии и других осложнений) применяли биохимический скрининг: определяли концентрацию β -хорионического гонадотропина и РАРР-А (белка плазмы, ассоциированного с беременностью) в

сроках 10–12 недель. Скрининговое исследование проводили на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова», а биохимический скрининг – на базе при Центре планирования семьи и репродукции.

Всем беременным проведено общепринятое обследование (анализ крови клинический; биохимические параметры крови; группа крови и резус-фактор; параметры развернутого гемостаза; анализы на вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С, реакцию Вассермана; общий анализ мочи; микроскопия влагалищного мазка; иммуноферментный анализ на инфекции TORCH-комплекса). Также проводили гормональные исследования: определяли в сыворотке крови уровни 17-ОНП, ДГЭА-С, общего тестостерона с расчетом индекса свободного тестостерона. С целью исключения гипопункции щитовидной железы в сыворотке крови определяли уровень свободного тироксина ($T_4_{\text{св}}$), тиреотропного гормона [6; 8; 12].

Повышение уровня 17-ОНП более 5,9 нг/мл у пациенток с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников в 2–3 раза увеличивает шансы прерывания беременности, сочетанное повышение уровней 17-ОНП и ДГЭА-С увеличивает вероятность угрозы прерывания беременности и истмико-цервикальной недостаточности до 15 раз. Уровень общего тестостерона в течение беременности возрастает в несколько раз [7].

Значительное повышение уровня общего тестостерона обусловлено повышением синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, в печени. В период гестации в основе повышения уровня тестостерона лежит накопительный механизм за счет увеличения продолжительности циркуляции связанного с транспортным белком, а клинические эффекты гиперандрогении реализуются за счет несвязанной формы. Кроме того, в процессе формирования плаценты и при наличии плода мужского пола, тестикулы которого вырабатывают тестостерон, в сыворотке крови матери будет определяться повышенный уровень данного андрогена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тактика ведения I триместра беременности была направлена на профилактику, раннее выявление и лечение осложнений – угрозы самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, преэклампсии и эклампсии, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода.

Течение I триместра осложнилось угрозой прерывания беременности у 27,7 % ($n=10$) забеременевших женщин. Так, четыре пациентки находились в стационаре по поводу угрозы прерывания беременности, причём две из них

были госпитализированы повторно с этим же диагнозом.

У 22,3 % (n=8) беременных была выявлена и произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности. В сроке 16–17 недель беременности необходим контроль параметров шейки матки, цервикального канала (УЗИ), своевременное введение акушерского пессария.

В III триместре беременности довольно частым осложнением было развитие преэклампсии и эклампсии (33,3 %, 12 пациенток). Синдром задержки развития плода выявлен у 6 пациенток (16,7 %), фетоплацентарная недостаточность – у 4 пациенток (11,1%) (рис. 1). Стационарное лечение потребовалось 7 пациенткам в сроке 34–37 недель беременности.

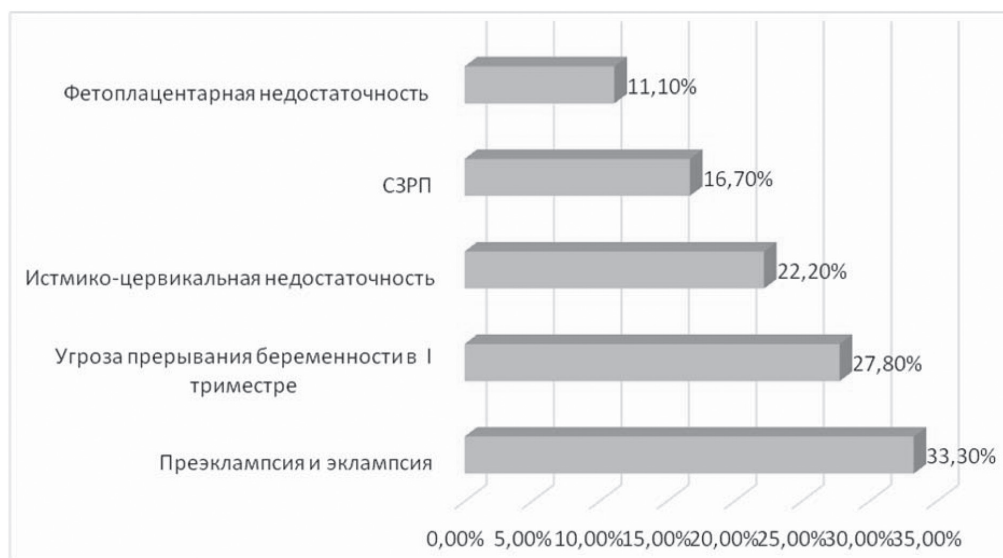


Рис. 1. Осложнения течения беременности у пациенток с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важным этапом является подготовка к беременности пациенток с надпочечниковой формой гиперандрогении. На этом этапе применение кортикостероидов является обязательным (дексаметазон 0,125–0,5 мг/сутки, преднизолон 5–20 мг, метипред 4 мг) под контролем уровней 17-ОНП и ДЭА. Их применение способствует нормализации менструального цикла или второй фазы цикла, наступлению овуляции и беременности. Дополнительно рекомендуется фолиевая кислота 400 мкг/день. При отсутствии беременности в течение 3 циклов назначаются препараты для стимуляции овуляции. Следует помнить, что пациентки с врожденной гиперплазией коры надпочечников имеют высокий уровень прогестерона. Альтернативный путь – комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом (из большого перечня этой группы препарат подбирается индивидуально) и глюкокортикостероиды с первого дня цикла непрерывно.

Ведение I триместра беременности продолжали на фоне гормональной поддержки препаратами прогестерона, которая была начата в лютеиновую фазу по 10 мг два раза в день, вплоть до 36 недель

гестации, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем беременным проводили профилактику дефицита йода путём назначения 200 мкг/сутки на протяжении всей беременности, противопоказанием для назначения данной терапии явился диффузный токсический зоб.

С целью профилактики плацентарной недостаточности, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначались препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток, применялись антиагреганты для улучшения реологических свойств крови, а при необходимости и антикоагулянты.

В амбулаторных условиях для лечения угрозы прерывания беременности индивидуально увеличивали дозу прогестерона до 60–80 мг/сутки по показаниям с последующим снижением до исходных 20 мг/сутки. Дозу кортикостероидов контролировали на основании уровней 17-ОНП в сыворотке крови, у трёх пациенток потребовалось увеличение дозы до 4 мг/сутки. При применении больших доз необходимо контролировать уровень глюкозы, электролитов, артериального давления. Эффективность лечения контролируется определением 17-КС, 17-ОНП у матери – снижение их уровня

свидетельствует об адекватной супрессии надпочечников. Возможно развитие декомпенсации плаценты.

Применяли фитоседативные препараты, спазмолитики, длительность приема спазмолитиков определялась самочувствием пациентки.

Срочными родами беременности закончились у 98,2 % (n=34) пациенток. При анализе методов родоразрешения у женщин с гиперандрогенией отмечается высокий процент оперативных родоразрешений путём кесарева сечения – 34,1 % (n=12). Показаниями служили: упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции (16,3 %), анатомическое сужение таза, неправильное положение плода (4,9 %), тяжёлая преэклампсия (7,8 %), у остальных беременных – сумма относительных показаний с учетом длительности бесплодия в анамнезе. Так, двум беремен-

ным потребовалось досрочное родоразрешение: 1 – в связи с развитием синдрома задержки развития плода, декомпенсации фетоплацентарной недостаточности в сроке гестации 34–35 недель, 1 – по поводу тяжелой преэклампсии, не поддающейся лечению в сроке 36–37 недель беременности (рис. 2).

Состояние новорожденных оценивалось по установленным параметрам. Дети рождались с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов, средней массой 3210 ± 160 г, пороков развития плодов выявлено не было.

Несмотря на тщательное наблюдение и проведенную комплексную терапию, у 1 пациентки беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 6 недель. У 1 пациентки было произведено прерывание беременности по медицинским показаниям (анэмбриония).



Рис. 2. Исходы беременности у пациенток с гиперандрогенией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, беременность, наступившую у пациенток с гиперандрогенией после лечения бесплодия, следует отнести к группе высокого риска по невынашиванию и развитию преэклампсии. Тактика ведения беременности пациенток данной группы должна быть направлена на раннее выявление и лечение угрозы прерывания беременности, преэклампсии, эклампсии и фетоплацентарной недостаточности. Прегравидарная подготовка к беременности, тщательный контроль за течением гестационного процесса с назначением корректирующей патогенетической терапии позволяет снизить частоту невынашивания, способствует

благополучному завершению беременности у пациенток с избыточной продукцией андрогенов надпочечникового генеза. В таком случае успехом проведенного лечения можно считать не только достижение наступления беременности и благополучное её течение, но и последующее рождение здорового ребенка. При соблюдении такого подхода к ведению данного контингента больных рождение доношенных жизнеспособных детей составляет 98,2 %, что следует расценивать, как большой успех.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-X; 2002.
2. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Franks S., Gambineri A., Kelestimur F., Macut D., Micic D., Pasquali R., Pfeifer M., Pignatelli D., Pugeat M., Yildiz B. O. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171(4):1–29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
3. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
4. Чайка В. К., Демина Т. Н., Коломийцева А. Г., Яковлева Э. Б., Роговая О. Н., Говоруха И. Т., Гюльмамедова И. Д., Чермных С. В., Слюсарь-Оглух Т. И. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. Под ред. Чайки В. К., Деминой Т. Н. Севастополь; Донецк: Вебер; 2001.
5. Williams M., Todd G. D., Roney N., Crawford J., Coles C., McClure P. R., Garey J. D., Zaccaria K., Citra M. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
6. Ternes A. P., Zemolin A. P., Meinerz D. F., Ceolin D. O., Pansera E., Müller K. R. Long term exposure to low levels of Manganese Chloride improves the activity and expression of antioxidant enzymes in adrenal gland of adult rats. *Applied Research in Toxicology.* 2015;1(1):49–53.
7. Манухин И. Б., Тумилович И. Г., Геворкян М. А., Манухина Е. И. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
8. Wierman M. E., Arlt W., Basson R., Davis S. R., Miller K. K., Murad M. H., Rosner W., Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(10):3489–3510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.
9. Дедов И. И., Андреева Е. Н., Пищулин А. А., Карпова Е. А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М.: Эндокринологический Научный Центр РАМН; 2003.
10. Манухина Е. И., Геворкян М. А., Кузнецова Е. М. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011;2:12–17.

11. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S. F., Rohmer V., Dewailly D., Marcondes J. A., Pugeat M., Speiser P. W., Pignatelli D., Mendonca B. B., Bachega T. A., Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Fruzzetti F., Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3451–3456. doi: 10.1210/jc.2006-0062.
12. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V. M. Privychnaya poterya beremennosti. M.: Triada-X; 2002. (In Russ).
2. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Franks S., Gambineri A., Kelestimur F., Macut D., Micic D., Pasquali R., Pfeifer M., Pignatelli D., Pugeat M., Yildiz B. O. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171(4):1–29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
3. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
4. Chaika V. K., Demina T. N., Kolomiitseva A. G., Yakovleva E. B., Rogovaya O. N., Govorukha I. T., Gyl'mamedova I. D., Chermnykh S. V., Slyusar'-Oglukh T. I. Nevynashivanie beremennosti: problemy i taktika lecheniya. Pod red. Chaiki V. K., Deminoi T. N. Sevastopol'; Donetsk: Veber; 2001. (In Russ).
5. Williams M., Todd G. D., Roney N., Crawford J., Coles C., McClure P. R., Garey J. D., Zaccaria K., Citra M. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
6. Ternes A. P., Zemolin A. P., Meinerz D. F., Ceolin D. O., Pansera E., Müller K. R. Long term exposure to low levels of Manganese Chloride improves the activity and expression of antioxidant enzymes in adrenal gland of adult rats. *Applied Research in Toxicology.* 2015;1(1):49–53.
7. Manukhin I. B., Tumilovich I. G., Gevorkyan M. A., Manukhina E. I. Ginekologicheskaya endokrinologiya: klinicheskie lektzii. 4-e izd., pererab. idop. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).
8. Wierman M. E., Arlt W., Basson R., Davis S. R., Miller K. K., Murad M. H., Rosner W., Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. 2014;99(10):3489–3510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.

9. Dedov I. I., Andreeva E. N., Pishchulin A. A., Karpova E. A. Sindrom giperandrogenii u zhenshchin. Patogenez, klinicheskie formy, differentsial'naya diagnostika i lechenie: metodicheskoe posobie dlya vrachei. M.: Endokrinologicheskii Nauchnyi Tsentr RAMN; 2003. (In Russ).

10. Manukhina E. I., Gevorkian M. A., Kuznetsova E. M. Modern view on mechanisms of reproductive function disorders in patients with hyperandrogenia (a review). Problemy reproduksii. 2011;2:12–17. (In Russ).

11. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S. F., Rohmer V., Dewailly D., Marcondes J. A., Pugeat M., Speiser P. W., Pignatelli D., Mendonca B. B., Bachega T. A., Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Fruzzetti F., Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91(9):3451–3456. doi: 10.1210/jc.2006-0062.

12. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Dedova I. I., Mel'nichenko G. A. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ).

ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ ЯИЧНИКОВОГО И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И., Захарова Т. П., Овакимян М. А., Сафарян И. Р.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, 20, Москва, Россия;

Для корреспонденции: Сафарян Ирма Романовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: safairma@yandex.ru

For correspondence: Irma R. Safaryan, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: safairma@yandex.ru

Information about authors:

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Gevorkyan M. A., <https://orcid.org/0000-0002-2126-1264>

Manukhina E. I., <https://orcid.org/0000-0003-2576-4368>

Zaharova T. P., <https://orcid.org/0000-0001-6393-6875>

Ovakimyan M. A., <https://orcid.org/0000-0002-5943-6269>

Safaryan I. R., <https://orcid.org/0000-0002-0724-6690>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты обследования, наблюдения и лечения 87 беременных, у которых беременность наступила в результате проведенной комплексной патогенетически обоснованной терапии гиперандрогении яичникового и смешанного генеза. Анализ течения беременности и родов у данных пациенток показал необходимость прегравидарной подготовки, так как они относятся к группе высокого риска по невынашиванию беременности, и беременность должна планироваться после коррекции гормональных нарушений. Показано, что во время беременности при гиперандрогении необходимы ранняя диагностика и лечение угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и эклампсии, что позволяет снизить перинатальные потери и получить здоровое потомство.

Ключевые слова: гиперандрогения; гиперандрогения яичникового генеза; гиперандрогения смешанного генеза; фетоплацентарная недостаточность; невынашивание беременности; преэклампсия и эклампсия.

PREVENTIVE MAINTENANCE OF MISCARRIAGE IN PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM OVARIAN AND MIXED ORIGINS AND NORMAL BODY WEIGHT

Manukhin I. B., Gevorkyan M. A., Manukhina E. I., Zaharova T. P., Ovakimyan M. A., Safaryan I. R.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of examination, observation and treatment of 87 pregnant women, whose pregnancy resulted from complex pathogenetically substantiated therapy of hyperandrogenism ovarian and mixed genesis. An analysis of the course of pregnancy and childbirth in these patients, showing the need for pre-gravid preparation, as they are a high-risk group for miscarriage, and pregnancy should be planned after correction of hormonal disorders. It is shown that during pregnancy with hyperandrogenism, early diagnosis and treatment of the threat of abortion, placental insufficiency, preeclampsia and eclampsia are needed, which allows reducing perinatal losses and obtaining healthy offspring.

Key words: hyperandrogenism; hyperandrogenism ovarian origins; hyperandrogenism mixed origins; placental insufficiency; miscarriage; preeclampsia and eclampsia.

Известно, что одним из важнейших факторов, непосредственно влияющих на течение беременности и исход родов, является гормональный дисбаланс. Среди всех заболеваний эндокринной системы, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи в своей практике, гиперандрогения по частоте встречаемости стоит на втором месте после заболеваний щитовидной железы [1]. Данная ситуация отмечается, возможно, вследствие повышения осведомленности практикующих специали-

стов в области эндокринологической гинекологии и улучшения качества лабораторной диагностики, но, несмотря на это, острота проблемы не теряет своей актуальности. На сегодняшний день уже ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что беременность на фоне гиперандрогении является беременностью высокого риска и часто сопровождается многочисленными осложнениями.

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет собой достаточно обширную группу эндокрин-

ных заболеваний, возникающих вследствие весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики из-за избыточного качества (активности) и/или количества мужских половых гормонов [2; 3].

Избыточный уровень андрогенов в крови вызывает гиперандрогенное состояние, влияние которого на организм женщины заключается в вирилизирующем и анаболическом действии, что сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, репродуктивной функции, развитием привычного невынашивания, бесплодия [1; 3; 4].

У 50 % женщин с бесплодием и невынашиванием беременности на фоне синдрома поликистозных яичников нарушена секреция андрогенов корой надпочечников. Эта гиперандрогения не связана с наличием мутантного гена, как при чистой надпочечниковой гиперандрогении, а носит ситуационный характер: стрессовые ситуации, травмы головы, некоторые заболевания надпочечников. По клиническим проявлениям смешанная форма гиперандрогении очень похожа на яичниковую форму гиперандрогении, и пациентки, как правило, обращаются к гинекологу не по поводу невынашивания, а по поводу бесплодия [5; 6].

Цель данного исследования – повысить эффективность терапии, направленной на пролонгирование беременности, у пациенток с гиперандрогенией яичникового и смешанного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования под наблюдением находились 87 беременных с гиперандрогенией. Из них 48,3 % (n=42) – с ГА яичникового генеза и 51,7 % (n=45) – с ГА смешанного генеза. У всех обследованных пациенток беременность наступила после проведенной комплексной посиндромной патогенетически обоснованной терапии бесплодия. Обследование и наблюдение беременных проходило на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России при амбулаторно-поликлиническом центре ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова». Возраст обследуемых пациенток – 23–37 лет. Данная группа женщин имела нормальную массу тела. Критерием включения пациенток в исследование явилось наличие до беременности клинических признаков гиперандрогении – андрогензависимая дерматопатия (гирсутизм, акне, себорея, алопеция), лабораторных признаков гиперандрогении с оценкой всех метаболитов андрогенов с повышенной стероидной активностью (тестостерон общий – более 3,0 нмоль/л, тестостерон свободный – более 2,5 пг/мл, андростендион – более 10,0

нмоль/л и дегидротестостерон – более 350 пг/мл). В исследование не включались пациентки, у которых до беременности имелись анатомические, генетические, иммунологические и другие эндокринные (тяжелые заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия нефункционального генеза, болезнь Иценко – Кушинга) факторы невынашивания беременности, тяжелая экстрагенитальная патология, приводящая к нарушению гормонального гомеостаза, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, а также тяжелые изменения в системе гомеостаза (тромбозы в анамнезе и так далее).

У пациенток с яичниковой и смешанной формами гиперандрогении проблема состоит, прежде всего, в преодолении бесплодия, а потом уже в вынашивании беременности [7]. На этапе прегравидарной подготовки проводилась терапия дидрогестероном 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение трёх менструальных циклов; при отсутствии беременности проводилась стимуляция овуляции с 5-го по 9-й день цикла в течение трёх менструальных циклов, при увеличении дозы препарата контролировали состояние яичников при ультразвуковом исследовании (УЗИ). При отсутствии эффекта медикаментозного лечения в течение 6 месяцев рекомендуется оперативное лечение, эффективность которого достигала до 65 % (клиновидная резекция яичников лапароскопическим доступом). Подготовка к беременности при смешанной форме проводится по той же схеме, что и при наличии синдрома поликистозных яичников, но с обязательным назначением кортикостероидов до нормализации уровней 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), дегидроэпиандростерона (ДЭА), уровень тестостерона при этом не снижается [4; 8].

Раннюю диагностику беременности проводили путём определения концентрации β-хорионического гонадотропина в плазме крови еженедельно на протяжении 4–6 недель. Для констатации наличия плодного яйца в матке производили УЗИ в сроке 4–6 недель, дополнительно это исследование позволяло визуализировать сердцебиение плода, уточнить количество плодов, определить признаки угрозы прерывания беременности (наличие гипертонуса матки, отслойки хориона, ретрохориальной гематомы), выявить патологию хориона, которая может свидетельствовать о возможном формировании в дальнейшем плацентарной недостаточности (низкое прикрепление хориона, гипоплазия). В сроке гестации 11–12 недель производили эхографическое измерение толщины шейной складки плода с целью выявления признаков хромосомных патологий, а также ультразвуковую цервикометрию для исключения истмико-цервикальной недостаточности. Для прогнозирования

осложненного течения беременности (плацентарной недостаточности, угрозы самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности и других осложнений), кроме УЗИ в гестационном сроке 10–12 недель применяли биохимический скрининг: определяли концентрацию в крови β -хорионического гонадотропина и PAPP-A (белка плазмы, ассоциированного с беременностью). Скрининговое исследование проводили на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова», а биохимический скрининг – на базе при Центре планирования семьи и репродукции.

Помимо общего лабораторного обследования (вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С, реакция Вассермана, анализ крови клинический, общий анализ мочи, микроскопия влагалищного мазка, группа крови и резус фактор, иммуноферментный анализ на инфекции TORCH-комплекса, параметры развёрнутого гемостаза, биохимические параметры крови) всем беременным в сыворотке крови определяли уровень гормонов (17-ОНП, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) с расчетом индекса свободного тестостерона). Для исключения гипопункции щитовидной железы определяли уровень свободного тироксина (T_4) в сыворотке крови и тиреотропного гормона [9; 10].

Маркером яичниковой гиперандрогении явля-

ется повышенный уровень тестостерона (свободного и общего). Для выявления смешанной формы гиперандрогении дополнительно определяли уровни 17-ОНП, ДЭА, ДГЭА-С в сыворотке крови, что наиболее характерно для надпочечниковой гиперандрогении [5; 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение I триместра беременности осложнилось развитием угрозы прерывания беременности у 25,1 % ($n=22$). У 23,2 % ($n=20$) беременных была выявлена и произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (серкляж шейки матки, установка акушерского пессария) в сроке 16–17 недель беременности. В III триместре беременности довольно частым осложнением было развитие преэклампсии – у 28 пациенток (32,8 %). Лечение в условиях стационара потребовалось 29 женщинам в сроке 34–37 недель беременности с угрозой преждевременных родов, преэклампсией, синдромом задержки развития плода (СЗРП).

По данным ультразвукового и доплерометрического исследований, фетоплацентарная недостаточность была выявлена у пяти пациенток, СЗРП I степени – у двух беременных, по поводу чего проводилась комплексная терапия в стационарных условиях, направленная на улучшение маточно-плацентарного кровотока (рис. 1).

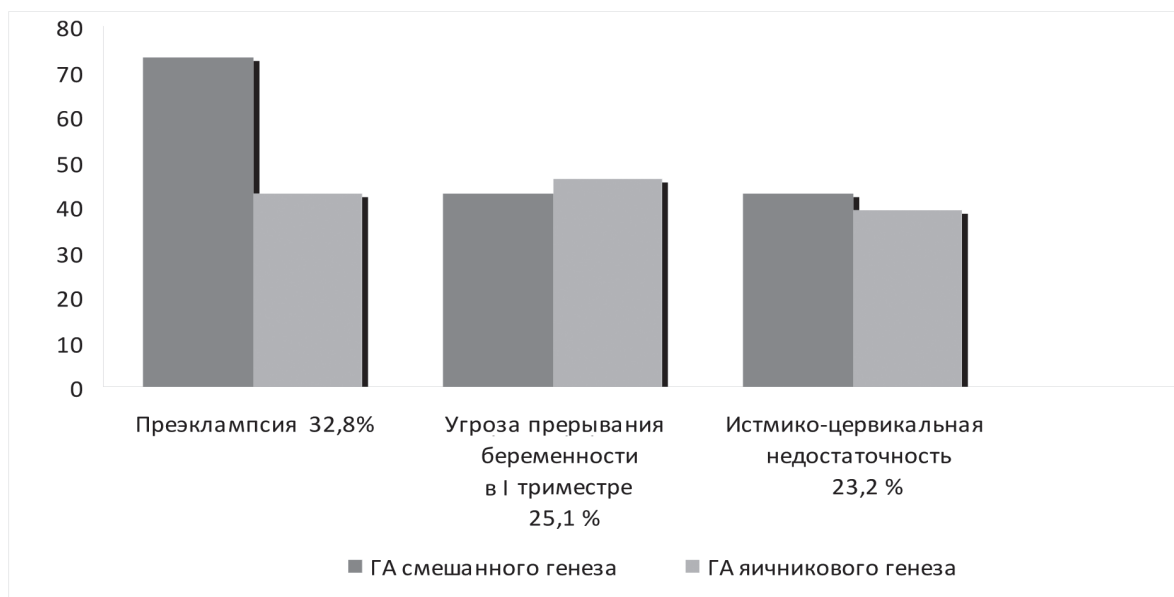


Рис. 1. Осложнения течения беременности у пациенток с гиперандрогенией яичникового и смешанного генеза.

Срочными родами беременности закончились у 97,7 % женщин ($n=84$). В обследованных группах пациенток случаев пороков развития плода и перинатальной смертности выявлено не было.

Новорожденные рождались с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов, средней массой 2900 ± 100 г. Метод родоразрешения выбирался в зависимости от акушерской ситуации. У 13 % пациенток роды за-

вершены были путем операции кесарева сечения, у 87 % – произошли через естественные родовые пути.

Несмотря на проводимую комплексную патогенетическую терапию у двух пациенток беременности закончились самопроизвольными выкидышами на сроках гестации 6–8 недель гестации. У одной пациентки было произведено прерывание беременности по медицинским показаниям (врожденный порок развития плода – анэмбриония).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тактика ведения I триместра беременности была направлена на профилактику и лечение угрозы самопроизвольного прерывания беременности, выявление и коррекцию истмико-цервикальной недостаточности, определение неразвивающейся беременности, профилактику развития фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и эклампсии.

Ведение I триместра беременности продолжали на фоне гормональной поддержки препаратами прогестерона, которая изначально была назначена в лютеиновую фазу цикла (по 10 мг 2 раза в день). Прогестероновую поддержку продолжали вплоть до 36-й недели гестации [1].

Всем беременным проводили профилактику дефицита йода йодсодержащими препаратами в дозе 200 мкг/сутки на протяжении всей беременности (противопоказанием к назначению препаратов йода явился диффузный токсический зоб).

С целью профилактики развития фетоплацентарной недостаточности назначались препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток. Для улучшения реологических свойств крови применялись антиагреганты, а при необходимости и антикоагулянты. Также применялись фитоседативные препараты, спазмолитики. Длительность приема определялась самочувствием пациентки, данными клинических исследований и лабораторных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов указывает на необходимость проведения прегравидарной подготовки пациенток с гиперандрогенией яичникового и смешанного генеза и нормальной массой тела, которая позволяет выявить и провести патогенетическую терапию бесплодия и невынашивания наступившей беременности, а также способствует её успешному завершению.

В заключение следует сказать, что гиперандрогения в гинекологии и акушерстве является актуальной и обсуждаемой проблемой, требующей системного подхода к обследованию и ведению пациенток, при котором необходимо участие ряда

специалистов – детских эндокринологов, гинекологов, акушеров, хирургов, генетиков, что создает широкое поле для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
2. Sun M., Maliqueo M., Benrick A., Johansson J., Shao R., Hou L., Jansson T., Wu X., Stener-Victorin E. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;303(11):E1373–E1385. doi: 10.1152/ajpendo.00421.2012.
3. Lee J. Y., Park S. J., Kim S. H., Kim M. H. Prenatal administration of dexamethasone during early pregnancy negatively affects placental development and function in mice. *J. Anim. Sci.* 2012;90(13):4846–4856. doi: 10.2527/jas.2012-5090.
4. Качалина Т. С. Гиперандрогения и невынашивание беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2004;4(3):61–64.
5. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S. F., Rohmer V., Dewailly D., Marcondes J. A., Pugeat M., Speiser P. W., Pignatelli D., Mendonca B. B., Bachega T. A., Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Fruszzetti F., Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3451–3456. doi: 10.1210/jc.2006-0062.
6. Манухина Е. И., Геворкян М. А., Кузнецова Е. М. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011;2:12–17.
7. Дедов И. И., Андреева Е. Н., Пищулин А. А., Карпова Е. А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М.: Эндокринологический Научный Центр РАМН; 2003.
8. Волкова Н. И., Димитриади Т. А. Диагностика синдрома гиперандрогении в реальной практике (ретроспективный анализ). *Фарматека.* 2009;17:48–51.
9. Recabarren S. E., Sir-Petermann T., Maliqueo M., Lobos A., Rojas-García P. Prenatal exposure to androgens as a factor of fetal programming. *Rev. Med. Chil.* 2006;134(1):101–108. doi: /S0034-98872006000100015.
10. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. 2-е

изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

11. Amalfi S., Velez L. M., Heber M. F., Vighi S., Ferreira S. R., Orozco A. V., Pignataro O., Motta A. B. Prenatal hyperandrogenization induces metabolic and endocrine alterations which depend on the levels of testosterone exposure. *PLoS One*. 2012;7(5):e37658. doi: 10.1371/journal.pone.0037658.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V. M., Sukhikh G. T. Nevynashivanie beremennosti. М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. (In Russ).

2. Sun M., Maliqueo M., Benrick A., Johansson J., Shao R., Hou L., Jansson T., Wu X., Stener-Victorin E. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;303(11):E1373–E1385. doi: 10.1152/ajpendo.00421.2012.

3. Lee J. Y., Park S. J., Kim S. H., Kim M. H. Prenatal administration of dexamethasone during early pregnancy negatively affects placental development and function in mice. *J. Anim. Sci.* 2012;90(13):4846–4856. doi: 10.2527/jas.2012-5090.

4. Kachalina T. S. Giperandrogeniya i nevnashivanie beremennosti. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2004;4(3):61–64. (In Russ).

5. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S. F., Rohmer V., Dewailly D., Marcondes J. A., Pugeat M., Speiser P. W., Pignatelli D., Mendonca B. B., Bachega T. A., Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Frizzetti F., Kelestimur F. Reproductive outcome of

women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3451–3456. doi: 10.1210/jc.2006-0062.

6. Manukhina E. I., Gevorkian M. A., Kuznetsova E. M. Modern view on mechanisms of reproductive function disorders in patients with hyperandrogenia (a review). *Problemy reproduktivnoi*. 2011;2:12–17. (In Russ).

7. Dedov I. I., Andreeva E. N., Pishchulin A. A., Karpova E. A. Sindrom giperandrogenii u zhenshchin. Patogenez, klinicheskie formy, differentsial'naya diagnostika i lechenie: metodicheskoe posobie dlya vrachei. М.: Endokrinologicheskii Nauchnyi Tsentr RAMN; 2003. (In Russ).

8. Volkova N. I., Dimitriadi T. A. Diagnostika sindroma giperandrogenii v real'noi praktike (retrospektivnyi analiz). *Farmateka*. 2009;17:48–51. (In Russ).

9. Recabarren S. E., Sir-Petermann T., Maliqueo M., Lobos A., Rojas-García P. Prenatal exposure to androgens as a factor of fetal programming. *Rev. Med. Chil.* 2006;134(1):101–108. doi: /S0034-98872006000100015.

10. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Dedova I. I., Mel'nichenko G. A. 2-e izd., pererab. i dop. М.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ).

11. Amalfi S., Velez L. M., Heber M. F., Vighi S., Ferreira S. R., Orozco A. V., Pignataro O., Motta A. B. Prenatal hyperandrogenization induces metabolic and endocrine alterations which depend on the levels of testosterone exposure. *PLoS One*. 2012;7(5):e37658. doi: 10.1371/journal.pone.0037658.

УДК 618.3-06

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Манухин И. Б., Манухина Е. И., Испас А. А., Керимова С. П.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, 20, Москва, Россия;

Для корреспонденции: Испас Анастасия Анатольевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: ispasanastasia@mail.ru

For correspondence: Anastasia A. Ispas, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: ispasanastasia@mail.ru

Information about authors:

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Manukhina E. I., <https://orcid.org/0000-0003-2576-4368>

Ispas A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8635-7294>

Kerimova S. P., <https://orcid.org/0000-0003-3546-6866>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты наблюдения и лечения 70 беременных женщин с избыточной массой тела, у которых беременность наступила в результате проведенной комплексной патогенетически обоснованной терапии гиперандрогенных синдромов (синдром поликистозных яичников, метаболический синдром). Проведен анализ течения беременностей и родов у данного контингента женщин. Все пациентки с гиперандрогенией и избыточной массой тела относятся к группе высокого риска по развитию преэклампсии. Беременность у этих больных должна планироваться после коррекции гормонально-метаболических нарушений (гиперандрогении, инсулинорезистентности). Во время беременности необходимы ранняя диагностика и лечение преэклампсии, что позволяет снизить перинатальные потери.

Ключевые слова: беременность; гиперандрогения; избыточная масса тела; преэклампсия.

EFFICACY OF PREECLAMPSIA THERAPY INCREASE IN OVERWEIGHT FEMALE PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM

Manukhin I. B., Manukhina E. I., Ispas A. A., Kerimova S. P.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

The paper presents the results of observation and therapy of 70 overweight pregnant women who got pregnancy after combined pathogenically substantiated therapy of hyperandrogenism syndromes (polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome). Clinical course of pregnancy and labor were analyzed in this cohort of patients. All overweight female patients with hyperandrogenism fall into a high risk category of preeclampsia development. In this category of patients pregnancy should be planned only after correction of hormonal and metabolic conditions (hyperandrogenism, insulin resistance). Early detection and treatment for preeclampsia during the pregnancy are necessary to reduce perinatal loss rate.

Key words: pregnancy; hyperandrogenism; overweight; preeclampsia.

В связи с увеличением возраста беременных женщин, расширением возможностей для вынашивания беременности у пациенток с соматическими заболеваниями на современном этапе развития медицины одной из самых актуальных проблем остается своевременная диагностика, профилактика и коррекция состояний, ведущих к развитию преэклампсии.

Среди гормональных изменений, которые могут способствовать появлению данных гестационных осложнений, одно из лидирующих мест занимает гиперандрогения (ГА) – патологическое состояние, обусловленное изменением секреции андрогенов, нарушением их метаболизма и связывания на периферии [1; 2]. В период гестации

ГА приводит к развитию преэклампсии, создает риск прерывания беременности на ранних сроках [3; 4]. В свою очередь, преэклампсия приводит к росту частоты перинатальных осложнений у матери, плода и новорожденного, отрицательно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [5–7].

Цель исследования – снизить частоту акушерских осложнений беременности у пациенток с гиперандрогенией и избыточной массой тела.

Новизна исследования – впервые проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) у беременных с гиперандрогенией и избыточной массой тела и определена тактика лечения гипертензивного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено в женской консультации при 50-ой поликлинике Юго-восточного административного округа и в родильном доме при ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова», что являются клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России.

Таким образом, под наблюдением находились 70 беременных женщин, которые были разделены на две группы: I группа – 38 пациенток с избыточной массой тела и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (54,3%); II группа – 32 с избыточной массой тела и метаболическим синдромом (МС) (45,7%)

Критериями включения в исследование являлись: пациентки с избыточной массой тела, клиническими и лабораторными проявлениями гиперандрогении, срок беременности – до 5 полных недель.

Критерии исключения из исследования: срок беременности более 5 недель на момент включения в исследование; многоплодная беременность (более одного плода); патология развития плода (например, врожденные пороки развития плода или внутриутробная задержка развития плода); анатомические, генетические, иммунологические и другие эндокринные (тяжелые заболевания щитовидной железы, болезнь Иценко – Кушинга, гиперпролактинемия нефункционального генеза) факторы невынашивания беременности; андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников; языковой барьер; любые психологические, эмоциональные проблемы, расстройства, которые могут помешать подписанию информированного согласия.

У всех обследованных беременность наступила после проведенного комплексного посиндромного лечения с коррекцией метаболических нарушений.

В I триместре ведение беременности было направлено на профилактику, своевременное выявление и лечение осложнений – преэклампсии, синдрома задержки роста плода, угрозы самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности.

На основании концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) на 12–14-й день после овуляции проводили диагностику беременности. Концентрацию β -ХГ в плазме крови определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «ГонадотропинИФА-ХГч-1» (Россия).

В дальнейшем в динамике исследование β -ХГ проводили 3–4 раза еженедельно. После диагностики «биохимической» беременности (через 10–14 дней) производили ультразвуковое исследо-

вание (УЗИ) для выявления плодного яйца в матке. В дальнейшем в сроке 6–8 недель УЗИ производили с целью визуализации сердцебиений плода, уточнения количества плодов, выявления признаков угрозы прерывания, патологии хориона. С целью выявления признаков синдрома Дауна в сроке 11–12 недель измеряли толщину шейной складки плода с помощью эхографического исследования. Кроме УЗИ для прогнозирования осложненного течения беременности (неразвивающейся беременности, угрозы самопроизвольного выкидыша и других осложнений) в сроках 10–12 недель применяли биохимический скрининг: определяли концентрацию РАРР-А (ассоциированный с беременностью белок плазмы) и β -ХГ.

Совместно с общепринятыми обследованиями (группа крови и резус фактор, реакция Вассермана, вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С, анализ крови клинический, иммуноферментный анализ на инфекции TORCH-комплекса, общий анализ мочи, микроскопия влагалищного мазка, консультация окулиста, стоматолога и терапевта) исследовали биохимические параметры крови, определяли печеночные ферменты, развернутый гемостаз. Радиоиммунологическое исследование гормонов в сыворотке крови включало определение уровней 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе «ACS 180» (Bayer, Германия).

Половые стероиды связывающий глобулин определяли с помощью (ELISA) – иммуноферментный метод. Использовали реактивы фирмы «Alfa Diagnostic International» (Соединённые Штаты Америки (США)), детекция производилась автоматически на ридере Elx 800 «Bio-Tek Instruments» (США).

Определяли уровень свободного T_4 в сыворотке крови набором реагентов «ТироидИФА-свободный T_4 » (Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа с целью исключения гипопункции щитовидной железы.

Ультразвуковое исследование плода проводили для оценки состояния фетоплацентарного комплекса. Оценивали степень зрелости плаценты, структуру, локализацию, толщину, наличие патологических изменений (кисты, кальцинаты и другие). При помощи доплерометрии в средней мозговой артерии плода, артерии пуповины и маточных артериях отслеживали состояние фетоплацентарного, маточно-плацентарного и плодового кровотока. Гемодинамику оценивали с помощью независимых индексов, характеризующих периферическое сосудистое сопротивление: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), систолидиастолическое отношение (СДО). С 32-й

недели беременности для оценки состояния плода 1 раз в 2 недели проводили наружную (непрямую) кардиотокографию.

Прием прогестероновых препаратов, начатый в лютеиновую фазу, продолжали и в I триместре беременности с целью гормональной поддержки – по 10 мг 2 раза в день.

Все беременные применяли антиагреганты (для улучшения реологических свойств крови) и препараты йода на протяжении всей беременности с целью профилактики йоддефицита – по 200 мкг/сутки, противопоказанием к применению был диффузный токсический зоб. Дополнительно для беременных были назначены витаминно-минеральные комплексы – по 1 таблетке в сутки.

С целью выявления пикового повышения АД и определения оптимального времени назначения терапии пациенткам было произведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Мониторирование АД осуществлялось в стационаре на суточном мониторе артериального давления с частотой пульса МДП-НС-02. Данное исследование проводилось беременным в III триместре – от 34 до 38 недель. Регистрация частоты сердечных сокращений и АД осуществлялась в дневные часы каждые 30 минут, в ночные часы – каждые 60 минут, не меньше 30 раз. Данные СМАД оценивали по нижеперечисленным параметрам: средние величины – дают главное представление об уровне АД за 24 часа; показатели суточного ритма – отображают разницу показаний АД в процентах между дневными и ночными часами (в зависимости от средней дневной величины АД).

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения автоматически.

Степень ночного снижения АД рассчитывалась с помощью формулы:

$$СНССАД(ДАД) = \frac{АД(Д) - АД(Н)}{АД(Д)} \times 100\%$$

где: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СНС – степень ночного снижения; АД(Д) – среднее дневное давление; АД(Н) – среднее ночное давление.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был выявлен у 100 % пациенток с гиперандрогенией. У всех пациенток наблюдалась угроза прерывания беременности. У 28,4 % женщин признаки угрозы прерывания беременности появились в первом триместре, эти пациентки получали терапию, пролонгирующую беременность.

При проведении доплерометрического ис-

следования в системе мать-плацента-плод отмечались нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, выявляемые по изменению индексов кровотока в средней мозговой артерии плода, артерии пуповины и маточных артериях. Так, при исследовании кровотока в маточных артериях при гиперандрогении имело место увеличение численных значений СДО, ИР и ПИ. Начальные проявления внутриутробной гипоксии плода, по данным антенатальной кардиотокографии, определялись у 10 пациенток (14,3 %), выраженные нарушения состояния плода имели место у 2 женщин (2,85 %). При ультразвуковом исследовании обнаружена задержка внутриутробного развития плода I степени у 3 пациенток (4,3 %).

В III триместре довольно частым осложнением было развитие преэклампсии (34,3 %).

Стационарное лечение потребовалось 12 пациенткам в сроке 34–38 недель беременности.

Учитывая показатели СМАД, у данных пациенток были получены следующие результаты: в дневные часы средние показатели систолического артериального давления составили $143 \pm 4,2$, диастолического артериального давления – $90 \pm 2,6$; в ночные часы средние показатели систолического артериального давления составили $138 \pm 2,9$, диастолического артериального давления – $88 \pm 1,7$.

У пациенток отмечен утренний и вечерний пик подъема АД и двухфазный ритм АД «день – ночь».

В норме среднее пульсовое АД у беременных в III триместре колеблется в пределах 26–44 мм рт. ст. У беременных с гиперандрогенией и избыточной массой тела средняя величина пульсового артериального давления составила 53 мм рт. ст.

Таким образом, среди всех беременных адекватное снижение АД наблюдалось лишь у 3 (25 %) пациенток, недостаточное – у 7 (58,33 %), а подъем АД в ночные часы – у 2 (16,67 %) женщин.

Срочными родами беременность закончилась у 65 пациенток (92,85 %). Несмотря на тщательное наблюдение и проведенную комплексную патогенетическую терапию у 4 пациенток на сроках 6–8 недель беременности произошел самопроизвольный выкидыш. Прерывание беременности по медицинским показаниям (анэмбриония) было проведено одной пациентке (рис. 1).

35,6 % (n=25) из пациенток с гиперандрогенией и избыточной массой тела были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Из показаний к операции чаще всего встречались: упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии (18,5 %), тяжелая преэклампсия (10,2 %), анатомическое сужение таза, неправильное положение плода (6,9 %). Через естественные родовые пути беременность закончилась у 64,4 % (n=45). 4 беременным потребо-

2018, том 21, № 2, вып. 2

валось досрочное родоразрешение: 1 – по поводу выраженного нарушения плодово-плацентарного кровообращения на 34–35-й неделе беременности

и 3 – по поводу тяжелой преэклампсии, не поддающейся лечению на 36–37-й неделе беременности (рис. 2).

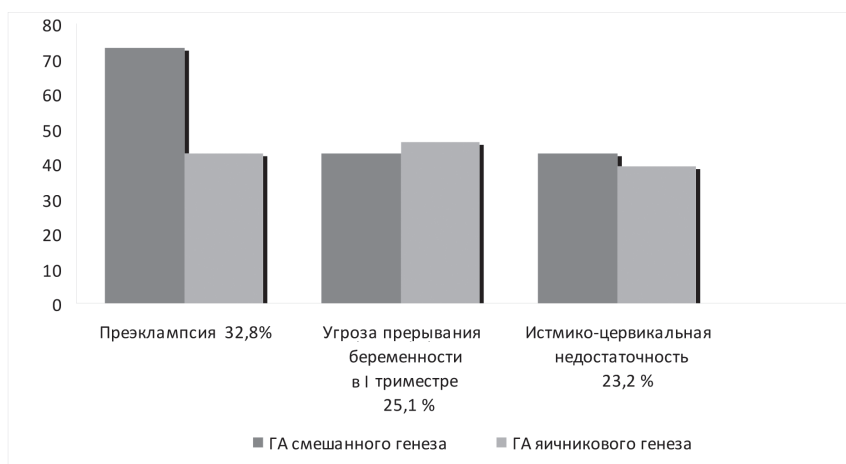


Рис. 1. Исходы беременности у пациенток с ГА и избыточной массой тела.

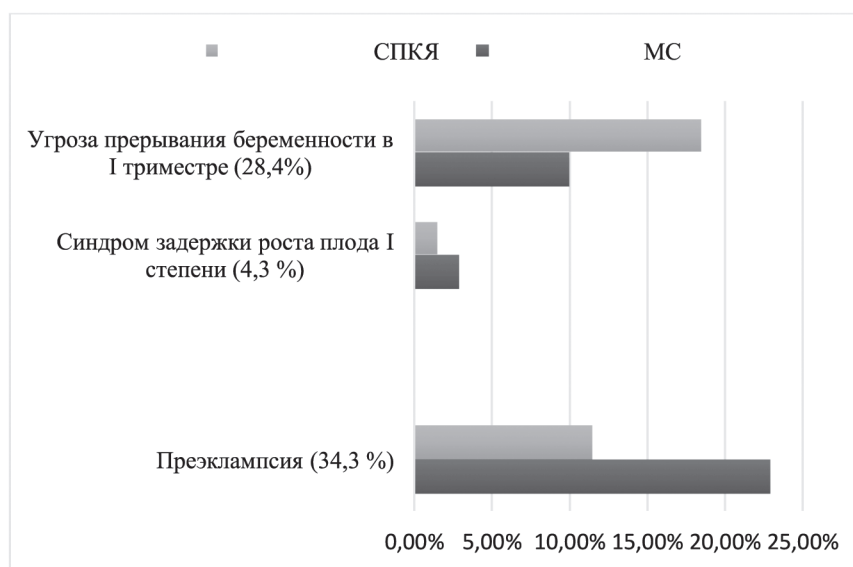


Рис. 2. Частота осложнений гестации у пациенток с ГА и избыточной массой тела (МС – метаболический синдром, СПКЯ – синдром поликистозных яичников).

Новорожденные оценивались по установленным параметрам. По шкале Апгар рожденные дети оценивались на 8–10 баллов, средняя масса тела составила 3140 ± 280 г. Пороков развития плодов во время исследования не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя анализ полученных данных по выявленным осложнениям течения беременности, обращает на себя внимание тот факт, что преэклампсия развивалась у большинства пациенток

с инсулинорезистентностью в анамнезе и у пациенток с избыточной массой тела. Одним из важных факторов, усугубляющих течение беременности, является длительность заболевания, то есть длительность гиперандрогенной ановуляции.

Учитывая российские клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии у беременных, в стационарных условиях женщинам был назначен постельный режим на левом боку, это в разы уменьшает вероятность развития тяжелой артериальной гипертензии и

преждевременных родов [8], рекомендована диета, богатая витаминами, микроэлементами, белками.

Ограничение соли не было показано. При преэклампсии уменьшение потребления соли не способствует снижению АД, но может способствовать уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению перфузии плаценты [9].

Плановая антигипертензивная терапия была общепринятой, наиболее часто применяли центральные α_2 -агонисты – препараты первой линии в большинстве стран [10]. Не было выявлено их неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека [11], изучались в многочисленных проспективных исследованиях в сравнении с плацебо [12; 13] и другими антигипертензивными препаратами [13; 14]. Также изучались отдаленные последствия применения данных препаратов в отношении развития детей (242 ребенка, время наблюдения – 7,5 лет) [15]. При применении возможно нарушение функции печени у матери, у 22 % женщин отмечается непереносимость препарата (депрессия, седация, ортостатическая гипотензия) [16].

Препараты второй линии – антагонисты кальция и β -адреноблокаторы.

Антагонисты кальция – гемодинамической основой антигипертензивного действия является снижение общего периферического сосудистого сопротивления, причем препараты вызывают дилатацию преимущественно артериол, не влияя на тонус венозных сосудов. В некоторых экспериментах на животных наблюдались дефекты развития дистальных отделов конечностей. Однако несколько проспективных исследований применения антагонистов кальция в I триместре беременности (наиболее крупное включало 299 женщин) не выявило риска основных врожденных мальформаций [17].

β -адреноблокаторы (β -АБ) – в исследованиях по репродуктивности у животных не было отмечено тератогенного эффекта ни у одного из представителей группы β -АБ [17]. Неселективные β -АБ могут способствовать снижению плацентарного кровотока, в больших дозах повышают риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия [18; 19]. Предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β -АБ с вазодилатирующими свойствами. Результаты проведенного мета-анализа по сравнительному изучению β -АБ и центральных α_2 -агонистов (13 клинических исследований) свидетельствуют о сопоставимости препаратов как в отношении эффективности, так и безопасности [20]. В сравнительных исследованиях отмечено, что β -АБ могут быть более эффективны для снижения АД, однако различий влияния на прогноз для ма-

тери и плода/новорожденного не отмечено [21]. В мета-анализе и Кокрановском обзоре [22] не отмечено значимого неблагоприятного влияния на плод [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, беременность у пациенток с гиперандрогенией и избыточной массой тела наступила после проведения комплексного постсиндромного лечения с коррекцией метаболических нарушений. В ходе настоящего исследования было установлено, что тактика введения беременности у данных пациенток должна быть направлена на раннее выявление и лечение преэклампсии, угрозы прерывания беременности. Проведение суточного мониторинга артериального давления женщинам с гиперандрогенией и избыточной массой тела может быть рекомендовано не только для подбора адекватной гипотензивной терапии и оценки ее эффективности, но и для прогнозирования дальнейшего течения и возможных исходов беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование. Отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Андреева Е. Н., Пищулин А. А., Карпова Е. А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М.: Эндокринологический Научный Центр РАМН; 2003.
2. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е изд. МЕД-пресс-информ; 2009.
3. Шидловская Н. В., Логутова Л. С., Петрухин В. А., Бурумкулова Ф. Ф., Башакин Н. Ф., Троицкая М. В., Жученко Л. А., Котов Ю. Б. Течение беременности и перинатальные исходы при диффузном токсическом зобе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(1):35–39.
4. Чагай Н. Б., Фадеев В. В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста. Проблемы репродукции. 2009;3:93–98.
5. Василенко Л. В., Глыбочко П. В., Степанов С. А., Куслиева Е. В. Ведение беременных группы риска в женской консультации. Саратов: Изд-во СМУ; 2002.
6. Василенко Л. В., Зрячкин Н. И., Василенко Т. Л. Состояние здоровья детей, родившихся после превентивного лечения беременных женщин

групп риска по внутриутробному инфицированию плода. Проблемы репродукции. 2008;3:73–76.

7. Василенко Л. В., Зрячкин Н. И., Рогожина И. Е., Василенко Т. Л. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2008;4:26–29.

8. Crowther C. A., Bouwmeester A. M., Ashurst H. M. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992;99(1):13–17.

9. Chappell L. C., Enye S., Seed P., Briley A. L., Poston L., Shennan A. H. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension. 2008;51(4):1002–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565.

10. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000;183(1):S1–S22.

11. Högestedt S., Lindeberg S., Axelsson O., Lindmark G., Rane A., Sandström B., Lindberg B. S. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1985;64(6):505–510.

12. Sibai B. M., Mabie W. C., Shamsa F., Villar M. A., Anderson G. D. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990;162(4):960–966; discussion 966–967.

13. Leather H. M., Humphreys D. M., Baker P., Chadd M. A. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. Lancet. 1968;2(7566):488–490.

14. Fidler J., Smith V., Fayers P., De Swiet M. Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1983;286(6382):1927–1930.

15. Cockburn J., Moar V. A., Ounsted M., Redman C. W. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet. 1982;1(8273):647–649.

16. Верткин А. Л., Мурашко Л. Е., Ткачева О. Н., Тумбаев И. В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2003;6(44):59–65.

17. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

18. Magee L. A., Elran E., Bull S. B., Logan A., Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000;88(1):15–26.

19. Magee L. A., Ornstein M. P., von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. BMJ. 1999;318(7):1332–1336.

20. Magee L. A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2003;3:CD002863. doi: 10.1002/14651858.CD002863.

21. Abalos E., Duley L., Steyn D. W., Henderson-Smart D. J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007;1:CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.

22. Magee L. A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2000;4:CD002863. doi: 10.1002/14651858.CD002863.

23. Butters L., Kennedy S., Rubin P. C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. BMJ. 1990;301(6752):587–589.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Andreeva E. N., Pishchulin A. A., Karpova E. A. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М.: Эндокринологический научный центр РАМН; 2003. (In Russ).

2. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е изд. MEDpress-inform; 2009. (In Russ).

3. Шидловская Н. В., Логотова Л. С., Петрухин В. А., Бурумкулова Ф. Ф., Башакин Н. Ф., Троицкая М. В., Жученко Л. А., Котов Ю. Б. Течение беременности и перинатальные исходы при диффузном токсическом зобе. Российский вестник акушерско-гинекологической науки. 2010;10(1):35–39. (In Russ).

4. Chagai N. B., Fadeev V. V. Difficulties of differential diagnostics and therapy of nonclassical form of congenital adrenal cortex dysfunction in patients of reproductive age. Problemy reproduktivnoy meditsiny. 2009;3:93–98. (In Russ).

5. Vasilenko L. V., Glybochko P. V., Stepanov S. A., Kuslieva E. V. Ведение беременных группы риска в женской консультации. Саратов: Изд-во СМУ; 2002. (In Russ).

6. Vasilenko L. V., Zryachkin N. I., Vasilenko T. L. Health of newborns after preventive treatment of fetus intrauterine infection. Problemy reproduktivnoy meditsiny. 2008;3:73–76. (In Russ).

7. Vasilenko L. V., Zryachkin N. I., Rogozhina I. Ye., Vasilenko T. L. Influence of intrauterine infection

on infants' health. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;4:26–29. (In Russ).

8. Crowther C. A., Bouwmeester A. M., Ashurst H. M. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992;99(1):13–17.

9. Chappell L. C., Enye S., Seed P., Briley A. L., Poston L., Shennan A. H. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 2008;51(4):1002–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565.

10. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183(1):S1–S22.

11. Högstedt S., Lindeberg S., Axelsson O., Lindmark G., Rane A., Sandström B., Lindberg B. S. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985;64(6):505–510.

12. Sibai B. M., Mabie W. C., Shamsa F., Villar M. A., Anderson G. D. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;162(4):960–966; discussion 966–967.

13. Leather H. M., Humphreys D. M., Baker P., Chadd M. A. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet*. 1968;2(7566):488–490.

14. Fidler J., Smith V., Fayers P., De Swiet M. Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1983;286(6382):1927–1930.

15. Cockburn J., Moar V. A., Ounsted M., Redman

C. W. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647–649.

16. Vertkin A. L., Murashko L. E., Tkacheva O. N., Tumbaev I. V. Arterial'naya gipertoniya beremennykh: mekhanizmy formirovaniya, profilaktika, podkhody k lecheniyu. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2003;6(44):59–65. (In Russ).

17. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

18. Magee L. A., Elran E., Bull S. B., Logan A., Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000;88(1):15–26.

19. Magee L. A., Ornstein M. P., von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999;318(7):1332–1336.

20. Magee L. A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;3:CD002863. doi: 10.1002/14651858.CD002863.

21. Abalos E., Duley L., Steyn D. W., Henderson-Smart D. J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;1:CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.

22. Magee L. A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;4:CD002863. doi: 10.1002/14651858.CD002863.

23. Butters L., Kennedy S., Rubin P. C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ*. 1990;301(6752):587–589.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Матвеева Е. А., Назаров С. Б., Иваненкова Ю. А., Харламова Н. В., Кузьменко Г. Н., Филькина О. М.
ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, ул. Победы, 20, Иваново, Россия;

Для корреспонденции: Матвеева Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, e-mail: ea_matveeva@mail.ru

For correspondence: Ekaterina A. Matveeva, PhD, the Scientific Secretary of Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov, e-mail: ea_matveeva@mail.ru

Information about authors:

Matveeva E. A., <https://orcid.org/0000-0002-3266-610X>

Nazarov S. B., <https://orcid.org/0000-0030-1545-7655>

Ivanenkova Yu. A., <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>

Kharlamova N. V., <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>

Kuzmenko G. N., <https://orcid.org/0000-0001-5772-9271>

Filkina O. M., <https://orcid.org/0000-0003-2228-748X>

РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие благодаря развитию технологий перинатальной медицины растет выживаемость детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Незавершение к моменту рождения глубоконедошенного ребенка онтогенеза системы кроветворения и ее морфофункциональная незрелость представляют значительные трудности в оценке гемопоэза и феррокинетики у данного контингента пациентов. Кроме того, отсутствуют референсные интервалы эритроцитарных показателей венозной крови глубоконедошенных новорожденных в раннем неонатальном периоде для исследований, выполняемых на автоматических гематологических анализаторах, что и определяет актуальность проведенного исследования. Выявлены особенности эритроцитарных показателей детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также их зависимость от массы тела, гестационного возраста и наличия у матерей таких осложнений беременности, как анемия, преэклампсия и плацентарная недостаточность.

Ключевые слова: новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении; ранний неонатальный период; эритроцитарные показатели; автоматический гематологический анализатор.

CHARACTERISTICS OF ERYTHROCITARY INDICATORS IN EXTRIMLY PRETERM NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Matveeva E. A., Nazarov S. B., Ivanenkova Yu. A., Kharlamova N. V., Kuzmenko G. N., Filkina O. M.
Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

SUMMARY

In the last decade, thanks to the development of perinatal medicine technologies, the survival rate of children born with very low and extremely low body weight is growing. The non-completion of the onset of hematogenesis hematopoietic system and its morpho-functional immaturity at the time of birth of the profoundly premature child present significant difficulties in the evaluation of hemopoiesis and ferrokinetics in this contingent of patients. In addition, there are no reference intervals for erythrocyte indices of venous blood of deep-preterm neonates in the early neonatal period for studies performed on automatic hemoanalysers, which determines the relevance of the study. Specific features of erythrocyte indices of profoundly premature children and their dependence on body weight and gestational age at birth, as well as on the presence of pregnancy complications such as anemia, preeclampsia and placental insufficiency in mothers are revealed.

Key words: newborns with extremely low birth weight and very low birth weight; early neonatal period; erythrocyte indices; automatic hematological analyzer.

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем неонатологии является выхаживание детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Незавершение к моменту рождения глубоконедошенного ребенка онтогенеза системы кроветворения и ее морфофункциональная незрелость представля-

ют значительные трудности в оценке гемопоэза и феррокинетики у данного контингента пациентов [1; 2]. По имеющимся немногочисленным литературным источникам, показатели периферической крови у глубоконедошенных новорожденных отличаются большими индивидуальными колеба-

ниями, а нормативные показатели венозной крови вовсе отсутствуют [3]. Однако имеются сведения о том, что при тяжелых состояниях новорожденных, сопровождающихся анемией, полицитемией, нарушением микроциркуляции, могут быть существенные ошибки при исследовании капиллярной крови. Поэтому важно в сомнительных случаях у тяжелообольного пациента определить гемоглобин и гематокрит в крови, взятой из вены [4]. В связи с этим актуальной задачей является изучение эритроцитарных показателей венозной крови у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с использованием современного гематологического анализатора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 86 новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. Из исследования исключались дети с острой кровопотерей (желудочные, легочные кровотечения и другие), гемолизом (гемолитическая болезнь новорожденных) и нарушениями в системе гемостаза (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, геморрагическая болезнь новорожденных). Пациентам в возрасте 4–7 дней проводилось измерение на гематологическом анализаторе ADVIA 2120I (производство компании Siemens) следующих показателей венозной крови: концентрации гемоглобина (HGB), количества эритроцитов (RBC), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), содержания гемоглобина в эритроцитах (измеряемый показатель CHCM), распределения эритроцитов по объему (RDW), ширины распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах (HDW), концентрации ядросодержащих эритроидных клеток (NRBC), абсолютного количества ретикулоцитов (RET#), относительного количества ретикулоцитов (RET %), среднего объема ретикулоцитов (MCVr), содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHCMr), гематокрита (HCT). Проводилась выкопировка данных из форм 003/у «Медицинская карта стационарного больного» отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Для статистического анализа использовались методы непараметрической статистики. Результаты представлены в формате среднего арифметического (Mean), интерквартильный размах (25 %, 75 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство новорожденных (89 %) родились путем кесарева сечения, 11 % – через естественные

родовые пути. Синдром задержки развития плода определялся у 20 % детей. Оценку по шкале Апгар 6–7 баллов при рождении на первой минуте имели 53 % детей, 4–5 баллов – 33 %, менее 3 баллов – 5 %. В крайне тяжелом состоянии родилось 19 % детей, в тяжелом – 81 %. Все дети в раннем неонатальном периоде получали респираторную поддержку: 27 % – традиционную искусственную вентиляцию легких, 37 % – неинвазивную искусственную вентиляцию легких методом назального СРАР. Препараты сурфактанта вводились 38 % детей.

В раннем неонатальном периоде у детей с массой тела при рождении менее 1500 г концентрация гемоглобина составила 14,9 г/л [12,3; 16,4], концентрация эритроцитов – 4,1 г/л [3,5; 4,6], средний объем эритроцитов – 110,1 фл [103,6; 115,8], среднее содержание гемоглобина в эритроците – 35,9 пг [34,2; 37,5], средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 32,6 г/дл [32,1; 33,4], ширина распределения эритроцитов по объему – 18,6 % [17,8; 19,3], ширина распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах – 3,5 пг/дл [3,2; 3,7], концентрация ядросодержащих эритроидных клеток – $0,63 \times 10^9$ мкл [0,0; 0,8], абсолютное количество ретикулоцитов – $123,4 \times 10^9$ мкл [68,1; 178,9], относительное количество ретикулоцитов – 3,06 % [1,8; 4,6], средний объем ретикулоцитов – 120,6 фл [114,2; 126,3], содержание гемоглобина в ретикулоцитах – 35,0 [32,4; 35,8], гематокрит – 45,7 [37,7; 51,3]. В результате проведенного корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между концентрацией эритроцитов и средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r=-0,405$, $p=0,029$), средним объемом эритроцита ($r=-0,411$, $p=0,027$), концентрацией ядросодержащих эритроидных клеток ($r=-0,915$, $p=0,001$). Концентрация ядросодержащих эритроидных клеток коррелировала с концентрацией гемоглобина ($r=-0,816$, $p=0,007$) и гематокритом ($r=-0,796$, $p=0,01$). Выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между средним объемом эритроцита и содержанием ретикулоцитов как относительным, так и абсолютным ($r=0,555$, $p=0,003$ и $r=0,496$, $p=0,009$ соответственно).

Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра, 28 недель – это «зона крайней незрелости» (P07.2) при рождении недоношенного ребенка. Для оценки влияния гестационного возраста на эритроцитарные показатели недоношенных детей в раннем неонатальном периоде новорожденные были разделены на 2 группы: с гестационным возрастом 22–27 недель ($n=17$) и с гестационным возрастом 28–35 недель ($n=66$). Характеристика показателей красной крови детей обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Эритроцитарные показатели детей раннего неонатального периода, родившихся с массой тела менее 1500 г, в зависимости от срока гестации

Показатели	Новорожденные со сроком гестации менее 28 недель			Новорожденные со сроком гестации более 28 недель			MANN-WHITNEY U TEST
	Mean	25,000th	75,000th	Mean	25,000th	75,000th	p-level
Срок гестации	26,1765	26,0000	27,0000	31,6875	29,0000	32,0000	0,000000
RBS	3,7292	3,2500	4,2750	5,5421	3,5400	4,4400	0,301155
HGB	14,0000	12,4000	14,9000	15,8214	12,2500	16,3000	0,757253
HTC	40,8444	35,3000	43,8000	43,6375	37,0000	49,2500	0,523900
MCV	117,9556	111,8000	124,6000	110,2421	105,2000	117,2000	0,029639
MCH	40,7444	37,2000	44,9000	38,5714	34,6000	39,2500	0,047715
MCHC	34,6556	31,9000	34,6000	35,0893	32,2500	33,7000	0,884741
CHCM	31,7556	30,7000	32,8000	33,3439	32,0000	33,5000	0,130755
CH	37,1000	35,7000	38,0000	36,6702	34,5000	37,3000	0,159673
RDW	17,1556	17,2000	17,6000	20,2000	17,7500	19,4000	0,000466
HDW	3,4333	3,2000	3,5000	5,2855	3,2050	3,9000	0,615501

Выявлено, что у новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель среднее содержание гемоглобина в эритроците и средний объем эритроцитов достоверно больше, а ширина распространения эритроцитов по объему достоверно ниже, чем у детей, родившихся в гестационном сроке 28 недель и более.

С целью изучения зависимости эритроцитар-

ных показателей от массы тела при рождении дети были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 37 детей с экстремально низкой массой тела, во вторую – 49 детей с очень низкой массой тела. Значения эритроцитарных показателей детей в зависимости от массы тела при рождении представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения эритроцитарных показателей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, в период ранней постнатальной адаптации в зависимости от массы тела при рождении

Показатели	Новорожденные с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г			Новорожденные с массой тела при рождении менее 1000 г			Kolmogorov-Smirnov Test
	Mean	25,000th	75,000th	Mean	25,000th	75,000th	p-level
RBS	4,066	3,620	4,570	3,8793	3,2800	4,4000	p>0,10
HGB	14,578	12,600	16,500	13,8850	12,1500	15,6500	p>0,10
HTC	43,185	37,500	49,500	41,0800	34,8500	47,1500	p>0,10
MCV	109,068	105,000	115,000	116,8600	113,1500	121,8000	p<0,005
MCH	37,374	34,400	39,000	39,5550	37,0000	39,5000	p<0,005
MCHC	34,209	32,400	33,700	33,9550	32,0500	34,5500	p>0,10
CHCM	32,200	32,100	33,500	31,9900	30,9000	32,8500	p<0,025
CH	35,268	34,400	37,300	36,9550	35,7500	37,8500	p<0,10
RDW	18,483	17,600	19,200	18,5750	17,4000	19,8000	p>0,10
HDW	3,476	3,180	3,670	3,6665	3,2800	3,9750	p>0,10

Выявлено, что у новорожденных с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде среднее содержание гемоглобина в эритроците и средний объем эритроцитов достоверно больше, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците (измеряемый показатель) достоверно ниже, чем у детей, родившихся с очень низкой массой тела.

Нами было проанализировано течение беременности у матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г. Наиболее часто диагностировались такие осложнения беременности, как плацентарная недостаточность (55 %), преэклампсия (31 %) и анемия (31 %). У детей от матерей, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью, концентрация гемоглобина была выше (15 г/л [12,5; 16,6]), чем у детей от матерей без данного осложнения (14,8 г/л [12,1; 16,4], $p=0,031$). У матерей с преэклампсией рождались новорожденные с более высокой концентрацией эритроцитов (4,4 г/л [4,1; 4,9]), чем у детей от матерей без данной патологии (3,7 г/л [3,4; 4,4], $p=0,01$). Новорожденные, рожденные от матерей со снижением гемоглобина во время беременности, отличались достоверно более низким относительным содержанием ретикулоцитов (2,3 [1,9; 2,6]) по сравнению с детьми от матерей с нормальным уровнем гемоглобина во время беременности (3,5 [2,9; 3,5], $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные о величине среднего показателя объема всей популяции эритроцитов у детей с массой тела менее 1500 г, которая составила 110,10 фл [103,6; 115,8], свидетельствуют о том, что у данной категории детей преобладают макроцитарные эритроциты. На функциональное состояние и зрелость эритрона новорожденного ребенка большое влияние оказывают такие осложнения беременности у матери, как преэклампсия, плацентарная недостаточность и анемия, при которых внутриутробное развитие плода осуществляется в условиях гипоксии – фактора, индуцирующего продукцию эритропоэтина у плода [5; 6]. Кроме того, существуют данные о том, что при развитии преэклампсии происходит нарушение инвазии трофобласта, что приводит к развитию недостаточности маточно-плацентарного кровотока и ишемии плаценты, при этом повышается выработка эритропоэтина, которая приводит к эритроцитозу у матери и усугубляет тяжесть течения плацентарной недостаточности – формируется порочный круг [7; 8]. При развитии анемии во время беременности возникает не только внутриутробная гипоксия, но и дефицит микронутриентов, который угнетает эритропоэз не только матери, но и плода, о чем свидетельствует выявленное

в нашем исследовании достоверное снижение ретикулоцитов у детей от матерей с анемией во время беременности [9; 10].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативными критериями функциональной зрелости эритрона глубоководно-ношенного новорожденного являются не концентрационные показатели (содержание эритроцитов и концентрация гемоглобина), а эритроцитарные индексы – такие как средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC).

2. Важным критерием для оценки состояния эритрона у недоношенных новорожденных является концентрация ядросодержащих эритроидных клеток.

3. Эритроцитарные показатели у глубоководно-ношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде зависят от гестационного возраста и массы тела при рождении, а также от осложнений беременности у матерей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levitt G., Harvey D., Cooke R., eds. Practical perinatal care. The baby under 1000 g. Oxford: Butterworth&Heinemann; 1999.
2. Сахарова Е. С., Кешишян Е. С., Алямовская Г. А. Анемия недоношенных детей. Патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Медицинский совет. 2015;6:10–16.
3. Стоцкая Г. Е., Литвинова А. М., Пестряева Л. А. Особенности гемопоэза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2010;89(1):37–40.
4. Жетишев Р. А., Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Мызникова И. В., Петренко Ю. В. Анемия новорожденных: диагностика, профилактика, лечение: клинические рекомендации. Детская медицина Северо-Запада. 2014;5(4):4–16.
5. Teramo K. A., Widness J. A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. Neonatology. 2009;95(2):105–116. doi: 10.1159/000153094.
6. Zamudio S., Wu Y., Ietta F., Rolfo A., Cross A., Wheeler T., Post M., Illsley N. P., Caniggia I. Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo. Am. J. Pathol. 2007;170(6):2171–2179.
7. Медведев Б. И., Сяндюкова Е. Г., Сашенков С. Л. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацен-

тарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2015;10:47–53.

8. Fairchild B. D., Conrad K. P. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta. *Biol. Reprod.* 1999;60(4):861–870.

9. Жетишев Р. А., Жетишев Р. Р., Архестова Д. Р., Жетишева И. С., Камышова Е. А. Популяционный состав, морфологические характеристики и механическая резистентность эритроцитов новорожденных, рожденных от матерей с гестационной железодефицитной анемией. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2014;93(5):48–53.

10. Кравченко Л. В., Касьян М. С., Козырева Т. Б., Тараканова Т. Д., Буцкая В. Ю., Ушина А. И. Факторы риска развития анемии у новорожденных детей. *Медицинский вестник юга России.* 2017;8(2):6–11.

REFERENCES

1. Levitt G., Harvey D., Cooke R., eds. *Practical perinatal care. The baby under 1000 g.* Oxford: Butterworth&Heinemann; 1999.

2. Sakharova E. S., Keshishyan E. S., Alyamovskaya G. A. Anemiya nedonoshennykh detei. *Patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika. Meditsinskii sovet.* 2015;6:10–16. (In Russ).

3. Stotskaya G. E., Litvinova A. M., Pestryaeva L. A. Osobennosti gemopoeza v rannem neonatal'nom periode u detei s ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2010;89(1):37–40. (In Russ).

4. Zhetishev R. A., Shabalov N. P., Ivanov

D. O., Myznikova I. V., Petrenko Yu. V. Anemiya novorozhdennykh: diagnostika, profilaktika, lechenie: klinicheskie rekomendatsii. *Detskaya meditsina Severo-Zapada.* 2014;5(4):4–16. (In Russ).

5. Teramo K. A., Widness J. A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology.* 2009;95(2):105–116. doi: 10.1159/000153094.

6. Zamudio S., Wu Y., Ietta F., Rolfo A., Cross A., Wheeler T., Post M., Illsley N. P., Caniggia I. Human placental hypoxia-inducible factor-1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo. *Am. J. Pathol.* 2007;170(6):2171–2179.

7. Medvedev B. I., Syundyukova E. G., Sashenkov S. L. Serum erythropoietin and its placental expression in preeclampsia-complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;10:47–53. (In Russ).

8. Fairchild B. D., Conrad K. P. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta. *Biol. Reprod.* 1999;60(4):861–870.

9. Zhetishev R. A., Zhetishev R. R., Arkhestova D. R., Zhetisheva I. S., Kamyshova E. A. Populyatsionnyi sostav, morfologicheskie kharakteristiki i mekhanicheskaya rezistentnost' eritrotsitov novorozhdennykh, rozhdenykh ot materei s gestatsionnoi zhelezodefitsitnoi anemie. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2014;93(5):48–53. (In Russ).

10. Kravchenko L. V., Kasyan M. S., Kozyreva T. B., Tarakanova T. D., Butskaya V. Yu., Ushina A. I. Risk factors for anemia in newborns. *Meditsinskii vestnik yuga Rossii.* 2017;8(2):6–11. (In Russ).

УДК 618.5-089.888.61

АРГОНОПЛАЗМЕННАЯ КОАГУЛЯЦИЯ ИЛИ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА: КАК ЭФФЕКТИВНЕЙ ВОССТАНОВИТЬ МЫШЦУ МАТКИ?

Остроменский В. В.¹, Астапова М. К.², Дикке Г. Б.³, Кучерявая Ю. Г.¹, Перунова Д. Н.⁴, Антонов П. В.⁵

¹ЛПУ «Родильный дом № 2», 191123, ул. Фуриштатская, 36А, Санкт-Петербург, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия;

³Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия;

⁴Кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Кафедра патологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 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. Ostromensky, PhD, Deputy Head Doctor of Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, e-mail: vvo@rd2.ru

Information about authors:

Ostromensky V. V., <http://orcid.org/0000-0001-8290-5767>

Astapova M. K., <http://orcid.org/0000-0001-8266-8351>

Dikke G. B., <http://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Kucheryavaya Yu. G., <http://orcid.org/0000-0002-6298-3300>

Perunova D. N., <http://orcid.org/0000-0001-6775-2758>

Antonov P. V., <http://orcid.org/0000-0002-5940-7927>

РЕЗЮМЕ

Рубец на матке является одной из самых грозных проблем, влияющих на репродуктивную функцию, которая стоит перед акушером-гинекологом. Поиск способа улучшения качества рубца на матке крайне актуален. Проведено экспериментальное исследование, целью которого являлось сравнение тканевых эффектов применения аргон-плазменной коагуляции и введения гиалуроновой кислоты в область раны на матке после оперативного вмешательства. Сравнение двух методов выявило более выраженный эффект воздействия аргон-плазменной коагуляции на ангиогенез в области раны. В то же время, введение гиалуроновой кислоты повышает количество миоцитов в рубце.

Ключевые слова: рубец на матке; аргонплазменная коагуляция; гиалуроновая кислота; репаративные процессы миометрия; кесарево сечение.

ARGON PLASMA COAGULATION VS HYALURONIC ACID: HOW CAN EFFECTIVE RESTORE UTERINE MUSCLE?

Ostromensky V. V.¹, Astapova M. K.², Dikke G. B.³, Kucheryavaya Yu. G.¹, Perunova D. N.⁴, Antonov P. V.⁵

¹Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³RUDN University, Moscow, Russia

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁵Saint Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The scar on the uterus is one of the most formidable problems affecting reproductive function, which faces an obstetrician-gynecologist. The search of the way to improve the quality of the uterine scar is extremely relevant. An experimental study aimed at comparing the tissue effects of argon plasma coagulation and the introduction of hyaluronic acid in the area of the wound on the uterus after surgery was carried out. Comparison of the two methods revealed a more pronounced effect of argon plasma coagulation on angiogenesis in the wound area. At the same time, the introduction of hyaluronic acid increases the number of myocytes in the scar.

Key words: uterine scar; argon plasma coagulation; hyaluronic acid; reparative processes in myometrium; caesarean section.

За последние годы увеличилось количество хирургических вмешательств на матке, таких как кесарево сечение (КС), миомэктомия, а также других реконструктивно-пластических операций, которые однозначно влекут за собой появление рубца на матке у женщин репродуктивного возраста [1; 2], в связи с чем формируется большая группа пациенток не только повторнородящих, но и первородящих с рубцом на матке. Выбор тактики ведения беременности и родов у таких пациенток требует особого внимания и в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально [2].

В 17 % случаев по всему миру рождение детей происходит путем операции кесарева сечения [3]. По данным за период 2007–2014 гг., оперативное родоразрешение применяют в 25 % случаев в Европе, 32,8 % – в Соединённых Штатах Америки, 22,1 % – в России, что в значительной мере превышает рекомендованный показатель Всемирной организации здравоохранения – 10–15 % [3; 4].

Операция КС сопряжена с рисками не только во время, но и после операции. Наиболее частые осложнения – кровотечение и инфицирование раны, влекущие за собой нарушение репарации тканей и формирование неполноценного рубца. Так, более чем в 25 % показанием к проведению операции кесарева сечения является рубец на матке [5–7].

Важным условием для сохранения репродуктивной функции, снижения частоты кесарева сечения и благополучного исхода родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке является формирование полноценного рубца. Поэтому необходимо создание благоприятных условий для регенерации ткани – хорошее кровоснабжение в области шва и предотвращение развития ишемии и воспалительной реакции в области послеоперационной раны. Все это может быть достигнуто при помощи техники операции, вида шовного материала и вспомогательных современных технологий [8–10].

Цель исследования – сравнить эффект воздействия на мышцу матки лабораторных животных аргонплазменной коагуляции (АПК) и гиалуроновой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был проведен эксперимент. В качестве объекта исследования были выбраны половозрелые самки крыс линии Вистар. Данный вид животных выбран ввиду анатомических особенностей строения – двурогой матки, что позволяет провести оценку эффективности воздействия в сравнении с контролем внутри одного организма. В эксперименте участвовало 30 самок крыс в возрасте трёх меся-

цев, массой тела $208,4 \pm 7,13$ г. Экспериментальные операции проводились в асептических условиях, в специально оснащенной операционной, под ингаляционным наркозом (кислородной смесью с Изофлюраном). Всем экспериментальным животным производился лапаротомный доступ к матке, после чего на матке в области правого и левого рогов острым путем производился продольный разрез, не превышавший 1,5 см. Ушивание разреза производилось однорядным непрерывным швом синтетической рассасывающейся нитью. После шов на левом роге матки у 15 крыс подвергался обработке с помощью аргонплазменной коагуляции в режиме «спрей» со скоростью потока аргона 7 л/минуту, другим 15 животным рана на матке инъецировалась гиалуроновой кислотой (1,0 мл) в составе официального препарата. Рана на правом роге матки во всех 30 случаях дополнительному воздействию не подвергалась и являлась контрольной для дальнейшего сравнения сформированных рубцов. Производилось послойное ушивание передней брюшной стенки (мышцы и апоневроз ушивались непрерывным однорядным швом синтетической нитью, на кожу накладывались отдельные узловы швы). После операции рана на коже обрабатывалась 1 % водным йодсодержащим раствором, после чего накладывалась асептическая повязка. В послеоперационном периоде животные содержались парами в чистых, свободных клетках. Асептическая повязка удалялась на 1 сутки. Дополнительной обработки швов и антибактериальной профилактики не проводилось. Выведение из эксперимента осуществлялось на 14-е сутки после операции. Эксперимент проведен с соблюдением этических норм. Участки в области рубцов правого и левого рогов матки фиксировались в 10 % растворе формалина, после чего использовались для дальнейшего приготовления препаратов для морфологического исследования. Гистологическое исследование проводилось «слепым» методом. Для изучения структуры рубца, выявления особенностей строения соединительной ткани была применена окраска препаратов по Ван Гизон (Van Gieson). Группы сравнения были сформированы следующим образом: 1-я группа – из рубцов левого рога матки после АПК (n=15), 2 группа – из рубцов левого рога матки, в которые интраоперационно вводили гиалуроновую кислоту (n=15), контрольная группа состояла из рубцов правого рога матки (n=30).

Для оценки и интерпретации гистологических результатов была разработана специальная шкала, учитывающая основные признаки формирования полноценного рубца на матке (табл. 1).

Таблица 1

Шкала оценки состояния ткани в области рубца на матке

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
Толщина фиброзных септ	Толстые	В большинстве толстые	В большинстве тонкие	Тонкие
Инвазия миоцитов	Без проникновения	Небольшое проникновение	Умеренное проникновение	Повсеместно чередование мышц и фиброзной ткани
Количество сосудов	Единичные	Небольшое количество	Умеренное количество	Многочисленные
Калибр сосудов	Все капиллярного типа	Мало, мелкого калибра (артериолы/венулы)	Много сосудов мелкого калибра	Большинство сосудов мелкого и среднего калибра
Толщина стенки сосудов	Все тонкостенные	Отдельные с более толстыми стенками	Значительная часть сосудов толстостенные	Большинство толстостенные

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате оценки гистологических препаратов выявлено, что в 1-й (средний балл оценки рубца $10,8 \pm 1,18$) и во 2-й группах (средний балл – $11,2 \pm 1,12$) состояние рубца на матке в среднем было оценено ожидаемо лучше, чем в контрольной группе ($8,0 \pm 0,46$), причём данная закономерность отмечалась как в целом по группе, так и при сравнении рубцов на правом и левом рогах матки у одной и той же особи. Рубцы в исследуемых группах гистологически расценивались как «небольшие, с заметным вращением мышц», либо «рубцы с большим количеством мышечной ткани» (рис. 1), тогда как в контрольной группе преобладали «плотные, грубые рубцы», либо «рубцы с преобладанием соединительной ткани».

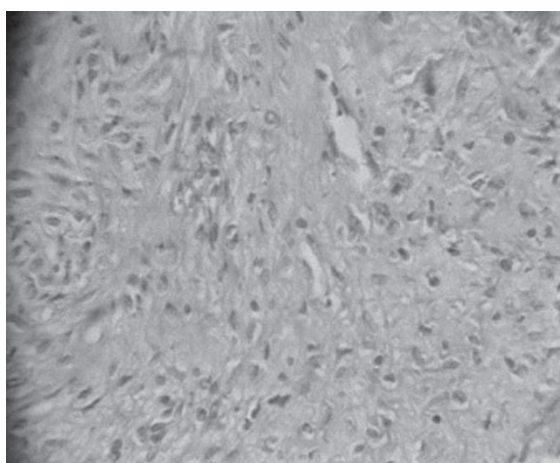


Рис. 1. Препарат № 12. Область рубца после обработки АПК (окраска по Ван Гизон (Van Gieson), увеличение: $\times 256$). Видны пласты мышечной ткани.

Вместе с тем, при сравнительной оценке двух основных групп выявлены различия. Наибольшая инвазия миоцитов в область рубца отмечалась после интраоперационной обработки раны аргонном и встречалась в 33 % случаев, в то время как во второй группе инвазия миоцитов на 3 балла встречалась лишь в 20,0 % случаев. Более чем в половине случаев во второй группе по сравнению с контролем (53,3 %) инвазия миоцитов соответствовала 2 баллам, в то время как в первой группе данный показатель оставался в пределах 40,0 %. Толщина фиброзных септ значительно не отличалась в исследуемых группах после интраоперационного воздействия, в 33,3 % случаев в исследуемых группах после воздействия их толщина снижалась. Однако стоит отметить, что при детальном сравнении групп, фиброзные септы были менее выражены после введения гиалуроновой кислоты в область рубца (рис. 2).

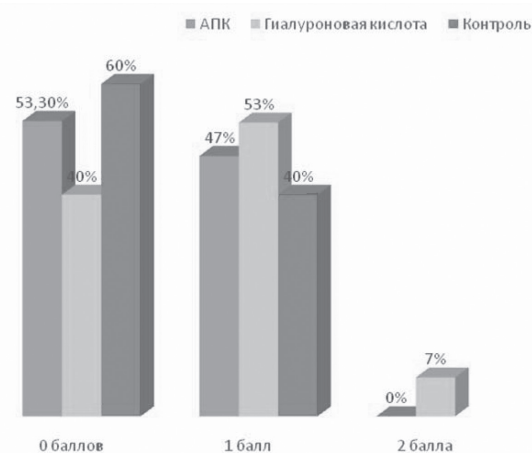


Рис. 2. Толщина фиброзных септ в рубцах.

Оба воздействия стимулировали ангиогенез в области рубца с формированием полноценной сосудистой стенки. Стоит отметить, что для АПК был характерен активный ангиогенез, многочисленные сосуды после воздействия встречались в 33,3 % случаев (рис. 3), в то время как во второй и контрольной группах данный признак отмечался у 26,6 % и 20,0 % соответственно.

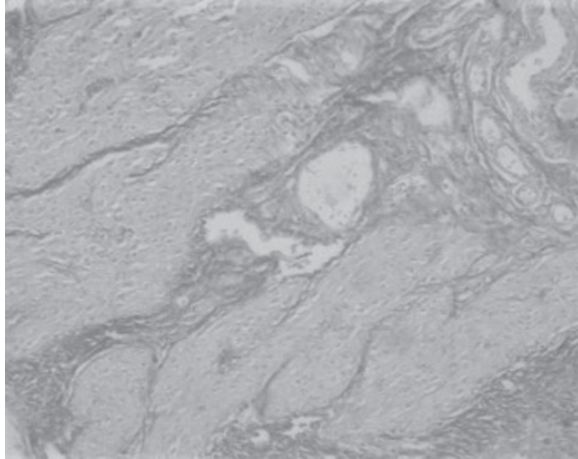


Рис. 3. Препарат № 18. Область рубца после введения гиалуроновой кислоты (окраска по Ван Гизон (Van Gieson), увеличение: $\times 90$). Большое количество сосудов с полноценной сосудистой стенкой.

Несмотря на то, что во второй исследуемой группе в биоптатах рубцов преобладало умеренное количество сосудов (66,7 % случаев), в 46,6 % сосуды были толстостенные, в то время как в первой исследуемой группе (АПК) данный показатель был несколько ниже (40 %) (рис. 4).

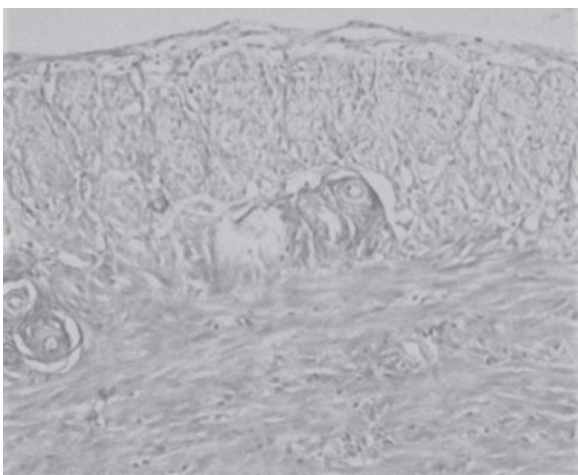


Рис. 4. Препарат № 5. Область рубца после обработки АПК (окраска по Ван Гизон (Van Gieson), увеличение: $\times 90$). Умеренное количество тонкостенных сосудов на фоне мышечной ткани.

Калибр сосудов после воздействия также изменялся в сторону увеличения, что подтверждает улучшение регенеративных процессов в области рубца. Так, после воздействия в гистологических препаратах отмечалось появление сосудов среднего калибра в первой и во второй исследуемых группах (в 40 % и 33,3 % соответственно), которые в образцах контрольной группы отсутствовали.

Резюмируя выше полученные результаты, необходимо отметить, что интраоперационная обработка ткани аргонплазменным факелом стимулирует процессы репарации, повышая инвазию миоцитов в область рубца и увеличивая количество новообразованных сосудов большего калибра с полноценной сосудистой стенкой. Несмотря на то, что инвазия миоцитов после введения гиалуроновой кислоты увеличивалась по сравнению с контролем, но была несколько ниже в сравнении с первой группой, ангиогенез завершался формированием толстостенных сосудов в сравнении не только с контрольной, но и с первой исследуемой группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение аргонплазменной коагуляции для интраоперационной обработки шва на матке и введение в рану на матке гиалуроновой кислоты улучшает течение репаративных процессов в области рубца. При этом АПК стимулирует локальные процессы восстановления стенки матки, увеличивая инвазию миоцитов, в том числе за счёт улучшения ангиогенеза с формированием полноценной сосудистой стенки. В то же время гиалуроновая кислота является матрицей для ангиогенеза в области послеоперационной раны. Положительные свойства обоих методов воздействия на миометрий могут быть использованы для формирования полноценного рубца на матке после оперативного воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практической медицине врач должен использовать те методы, которые направлены на максимальную пользу для пациента, вместе с тем являющиеся безопасными и относительно легко применимыми. Поэтому крайне важен поиск возможностей формирования полноценного рубца на матке после кесарева сечения, а также критериев отбора женщин с рубцом на матке для безопасного родоразрешения через естественные родовые пути.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

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. Савельева Г. М., Караганова Е. Я., Курцер М. А. Кесарево сечение в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2007;2:3–8.
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 болезней. 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., Баранова 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. Глухов Е. Ю., Обоскалова Т. А., Столин А. В., Спирин А. В., Бутунов О. В. Рубец на матке после кесарева сечения в клинике и эксперименте. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(1):10–18.
10. Радзинский В. Е., Есипова Л. Н., Вученович Ю. Д. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении. Акушерство и гинекология. 2010;6:28–29.

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 zhenskikh boleznei. 2014;LXIII(5):4–13. doi: 10.17816/JOWD6354-13. (In Russ).
2. Saveleva G. M., Karaganova E. Ya., Kurtser M. A. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve. Akusherstvo i ginekologiya. 2007;2:3–8. (In Russ).
3. Orlova V. S., Kalashnikova I. V., Bulgakova E. V., Voronova Y. V. Abdominal delivery as a medical and social problem of contemporary obstetrics. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2013;LXII(4):6–14. doi: 10.17816/jowd6246-14. (In Russ).
4. Radzinskii V. E. Akusherskaya agressiya, v.2.0. M.: Izd-vo zhurnala StatusPraesens; 2017. (In Russ).
5. Ailamazyan E. K., Andreeva V. Y., 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 boleznei. 2015;LXIV(4):4–12. doi: 10.17816/JOWD6444-12. (In Russ).
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 boleznei. 2013;LXII(4):61–65. doi: 10.17816/jowd62461-65. (In Russ).
7. Shchukina N. A., Blagina E. I., Baranova I. V. Causes of inefficient uterine scarring after caesarean section and methods of its prevention. Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2015;37:85–92. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92. (In Russ).
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. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2015;15(5):82–88. doi: 10.17116/rosakush201515482-88. (In Russ).
9. Glukhov E. Yu., Oboskalova T. A., Stolin A. V., Spirin A. V., Butunov O. V. Post-cesarean section uterine scar in clinical and experimental settings. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2014;14(1):10–18. (In Russ).
10. Radzinsky V. Ye., Yesipova L. N., Vuchenovich Yu. V. Argon plasma coagulation of tissues during cesarean section. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;6:28–29. (In Russ).

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ – ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВИТЬ МИОМЕТРИЙ

Остроменский В. В.¹, Кучерявая Ю. Г.¹, Дикке Г. Б.², Астапова М. К.³, Енукашвили Н. И.⁴,
Антонов П. В.⁵, Онинцев И. Е.⁶

¹ЛПУ «Родильный дом № 2», 191123, ул. Фурштатская, 36А, Санкт-Петербург, Россия;

²Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия;

³Кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук», 194064, Тихорецкий проспект, 4, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Кафедра патологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Кафедра общей хирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 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. Ostromensky, PhD, Deputy Head Doctor of Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, e-mail: vvo@rd2.ru

Information about authors:

Ostromensky V. V., <http://orcid.org/0000-0001-8290-5767>

Kucheryavaya Yu. G., <http://orcid.org/0000-0002-6298-3300>

Dikke G. B., <http://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Astapova M. K., <http://orcid.org/0000-0001-8266-8351>

Enukashvili N. I., <http://orcid.org/0000-0002-5971-7917>

Antonov P. V., <http://orcid.org/0000-0002-5940-7927>

Onincev I. E., <http://orcid.org/0000-0002-3858-2371>

РЕЗЮМЕ

Рубец на матке является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства, оказывая негативное влияние на репродуктивную функцию на всех этапах её реализации. Одним из перспективных направлений фундаментальных наук биомедицинского профиля является использование стволовых клеток для лечения различных состояний. В статье приведены данные экспериментального исследования, описывающего тканевые эффекты введения культуры мезенхимальных стволовых клеток в области рубца на матке после кесарева сечения. Доказан положительный эффект воздействия мезенхимальных стволовых клеток, способствующий образованию новой мышечной ткани в поврежденных участках и уменьшению формирующихся фиброзных септ, стимулирующий локальный неоваскулогенез, помогающий формированию полноценной сосудистой стенки.

Ключевые слова: рубец на матке; мезенхимальные стволовые клетки; восстановление тканей; кесарево сечение; экспериментальное исследование; трансляционная медицина; шкала оценки состояния рубца на матке.

MESENCHYMAL STEM CELLS – OPPORTUNITY TO RESTORE MYOMETRIUM

Ostromensky V. V.¹, Kucheryavaya Yu. G.¹, Dikke G. B.², Astapova M. K.³, Enukashvili N. I.⁴, Antonov P. V.⁵,
Onincev I. E.⁶

¹Maternity hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

²RUDN University, Moscow, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg, Russia

⁵Saint Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

⁶Military medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The scar on the uterus is one of the most urgent problems of modern obstetrics, having a negative impact on the reproductive function at all stages of its implementation. One of the promising areas of fundamental sciences of biomedical profile is the use of stem cells to treat various conditions. The article presents the data of an experimental study describing the tissue effects of the introduction of a culture of mesenchymal stem cells in the scar area on the uterus after cesarean section. The positive effect of mesenchymal stem cells has been proved, which contributes to the formation of new muscle tissue in the damaged areas and to the reduction of forming fibrosis septa, which stimulates local neoangiogenesis that helps to form a complete vascular wall.

Key words: scar on uterus; mesenchymal stem cells; tissue repair; caesarean section; an experimental study; translational medicine; a scale for assessing the condition of scar on uterus.

Кесарево сечение (КС) является наиболее распространенной родоразрешающей операцией во всем мире. Частота его неуклонно растет и не имеет тенденции к снижению в связи с увеличением как общего количества беременных с показаниями к оперативному родоразрешению по состоянию здоровья, так и беременных с рубцом на матке от предыдущего КС, который в ряде случаев является единственным показанием к повторной операции [1; 2].

Рубец на матке является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства, составляя по разным оценкам от 15 до 25 % случаев. Само по себе наличие рубца на матке оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию на всех этапах её реализации [3; 4].

Данная проблема экономически актуальна, так как несет за собой значительные расходы, связанные с обеспечением работы операционных, отделений интенсивной терапии и реанимации, обуславливает необходимость проводить более длительную послеродовую реабилитацию, увеличивает количество дней, проведенных в стационаре. При ведении последующих беременностей может возрастать количество дополнительных обследований, необходимость дородовых госпитализаций. Восстановление мышц матки позволит снизить число репродуктивных и перинатальных потерь.

В современных источниках отсутствуют сведения о внедренных в широкую клиническую практику способов полноценного восстановления стенок матки после оперативного вмешательства.

Прогресс медицинских технологий тесно связан с достижениями фундаментальных наук биомедицинского профиля, но, к сожалению, степень внедрения имеющихся разработок в практическое здравоохранение остается крайне низкой [5].

Одним из перспективных направлений является использование стволовых клеток в качестве основы для клеточной терапии различных состояний. Многочисленные эксперименты и исследования в этой области дали основу понятию о «пластичности» стволовых клеток, об их способности преодолевать барьеры линейной дифференцировки и преобразовываться в клетки чуждой для нее ткани [6]. Кроме этого, лечебный эффект стволовых клеток может быть связан не только с их «пластичностью», но и со значительной экспрессией этими клетками различных факторов роста и паракринным механизмом, влиянием за счет цитокинов [7].

Среди типов клеток, обладающих потенциалом к регенерации ткани, следует выделить мезенхимальные стволовые клетки (МСК), поскольку они являются наиболее оптимальным клеточным источником ввиду своих свойств – это мультипотентность и способность дифференцироваться в

клетки мезенхимального ряда, а также видимый иммунофенотипический профиль МСК – отсутствие антигенов комплекса гистосовместимости (HLA) – дает возможность избежать отторжения иммунной системой хозяина [6; 8; 9]. Это позволяет рассматривать мезенхимальные стволовые клетки как кандидаты не только для аутологичной, но и для аллогенной клеточной терапии.

Долгое время считалось, что основным источником МСК является красный костный мозг, но, учитывая сложности получения клеток, этот способ имеет ряд ограничений, связанных с вмешательством в здоровье донора и трудность создания их резервов в виде готовых препаратов. В настоящее время были найдены альтернативные источники МСК, к которым, в первую очередь, относятся висцеральная и подкожная жировая ткань и ткани пуповины и плаценты [6; 10].

По сравнению с костным мозгом подкожная жировая ткань и ткани пуповины и плаценты являются сравнительно более доступным источником МСК. А малоинвазивный характер процедуры делает этот способ наиболее приемлемым и перспективным.

Получение МСК из жировой ткани (ЖТ) происходит в большем количестве и с более высоким пролиферативным потенциалом. В экспериментальных работах было показано, что профиль экспрессии поверхностных антигенов МСК, полученных из костного мозга и из жировой ткани, отличается на ранних пассажах по отдельным маркерам, но эти различия становятся менее значимыми по мере культивирования [5; 9].

МСК жировой ткани сходны с МСК костного мозга по основным фенотипическим свойствам. Однако МСК ЖТ обладают более высокой пролиферативной активностью и менее подвержены репликативному старению в процессе культивирования *in vitro* [5].

Ожидается, что в результате внедрения технологии применения культуры на основе аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, нанесенных на матрицу, произойдет полное восстановление мышц матки после оперативного вмешательства, произойдет полное восстановление функциональной активности миометрия. Полученные результаты можно будет экстраполировать в клинической практике.

Цель исследования – изучить возможность использования аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для улучшения состояния рубца на матке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было проведено экспериментальное исследование с со-

2018, том 21, № 2, вып. 2

блюдением всех этических норм по отношению к животным (в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», 1985 год).

Проведен эксперимент на 15 самках альбиноса серых крыс породы Вистар в возрасте трёх месяцев, массой тела $210,3 \pm 8,14$ г. Животные для эксперимента были выбраны ввиду анатомической особенности строения полового аппарата – двурогой матки, что дает возможность оценить процессы репарации миометрия внутри одного организма после различного воздействия. Операции выполнялись под общим наркозом с помощью внутримышечного введения тилетамина гидрохлорида и золазепам гидрохлорида (Золетил 100) в дозе 7,5 мг/кг массы тела.

МСК жировой ткани крыс получали из фрагментов подкожной жировой клетчатки крыс той же породы. Выделенные клетки выращивали в культуральной среде DMEM, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки и смесь антибиотик/антимикотик – пенициллин/стрептомицин. Использовали клетки ранних пассажей (не более пятого). Перед введением животным собранные клетки отмывали от компонентов среды и ресуспендировали в физиологическом растворе. Для всех образцов было проверено отсутствие бактериальной и вирусной контаминации. Для введения клетки (500 тысяч/животное) ресуспендировали в 1,0 мл физиологического раствора.

Всем животным производился лапаротомный доступ к матке, после чего на матке в области правого и левого рогов острым путем производился разрез, не превышавший по длине 1,5 см. Ушивание разреза производилось однорядным непре-

рывным швом синтетической рассасывающейся нитью. После этого в шов на левом роге матки вводились аллогенные МСК, выделенные у крыс той же породы из жировой ткани (500 тысяч клеток в инъекции), рана на правом роге матки воздействию не подвергалась и являлась контрольной для дальнейшего сравнения сформированных рубцов. Далее производилось послойное ушивание передней брюшной стенки, после чего шов на коже обрабатывался 1 % водным йодсодержащим раствором. Послеоперационный период у всех животных протекал без каких-либо осложнений. Выведение из эксперимента проводилось на 30-е сутки после операции. Производился забор материала для дальнейшего гистологического исследования, который осуществлялся с помощью релапаротомии с последующим иссечением участков в области рубцов правого и левого рогов матки. 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 балльная 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. 1).

Таблица 1

Шкала оценки состояния ткани в области рубца на матке

Показатель	Количество баллов			
	0	1	2	3
Соотношение мышечной и соединительной ткани в рубце	Только соединительная ткань	Преобладание соединительной ткани	Преобладает мышечная ткань	Только мышечная ткань
Толщина фиброзных септ	Толстые	В большинстве толстые	В большинстве тонкие	Тонкие
Инвазия миоцитов	Без проникновения	Небольшое проникновение	Умеренное проникновение	Повсеместно чередование мышц и фиброзной ткани
Количество сосудов	Единичные	Небольшое количество	Умеренное количество	Многочисленные

Продолжение таблицы 1

Калибр сосудов	Все капиллярного типа	Сосудов мало, мелкого калибра типа артериол и венул	Сосудов много, мелкого калибра типа артериол и венул	Большинство сосудов мелкого и среднего калибра
Толщина сосудистой стенки	Все тонкостенные	Отдельные с более толстыми стенками	Значительная часть сосудов толстостенная	Большинство толстостенные

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе гистологических препаратов было выявлено, что мышечная ткань преобладала в области рубца в 67 % случаев после введения в зону шва МСК, в контрольной группе данное соотношение отмечалось лишь в 27 % случаев. При этом в контрольной группе в 53 % случаев отмечено преобладание соединительной ткани в области рубца, в основной группе данное соотношение тканей наблюдалось лишь в 7 % случаев.

В 10 случаях (67 %) в основной группе преобладали тонкие септы, только в 5 случаях (33 %) – толстые септы. В 10 наблюдениях в контрольной группе (67 %) либо выявлялись исключительно толстые соединительнотканые септы, либо они преобладали.

Степень инвазии миоцитов в область рубца в основной группе была в большинстве случаев умеренной (50 %) и высокой (33 %). Контрольная группа характеризовалась умеренной (50 %) и низкой (50 %) степенью инвазии миоцитов в рубец (рис. 1, 2).



Рис. 1. Степень инвазии миоцитов в область рубца.

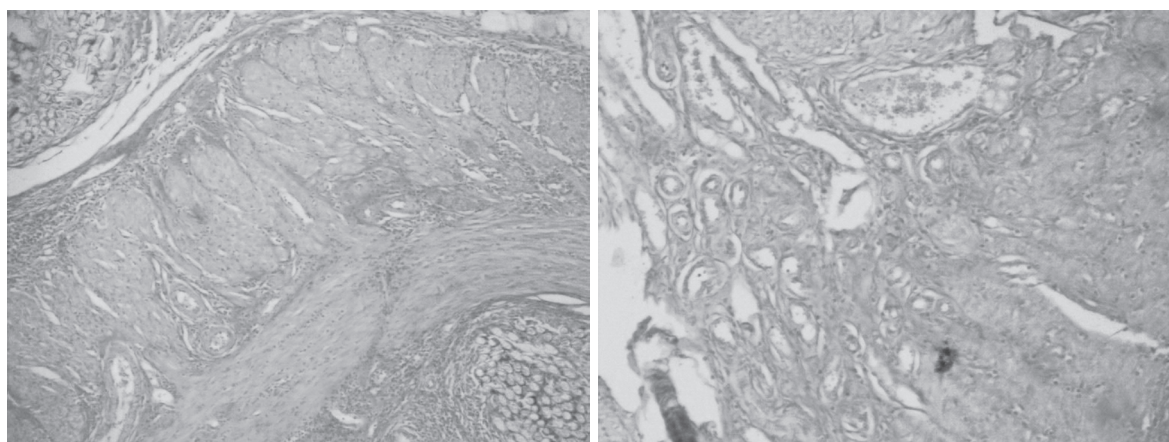


Рис. 2. Препарат № 7. Инвазия миоцитов в область рубцов левого и правого рогов матки (А – основная группа, Б – контрольная группа, окраска по Ван Гизон (Van Gieson), увеличение: x90). На рисунке А видны пласты мышечной ткани в области рубца после введения МСК.

2018, том 21, № 2, вып. 2

В большинстве случаев, как в основной, так и в контрольной группах, был отмечен умеренно выраженный ангиогенез (83 % и 67 % соответственно) (рис. 3).

При оценке калибра сосудов различий не было выявлено. Большинство сосудов были представлены в виде артериол и венул мелкого калибра.

Однако значимо отличалась толщина сосудистой стенки в обеих группах. Так, в основной группе умеренно толстая сосудистая стенка с наличием полноценной мышечной оболочки наблюдалась в 87 % случаев, в группе сравнения только в половине случаев сосуды имели полноценную стенку, а 50 % имели тонкую стенку сосудов (рис. 4, 5).

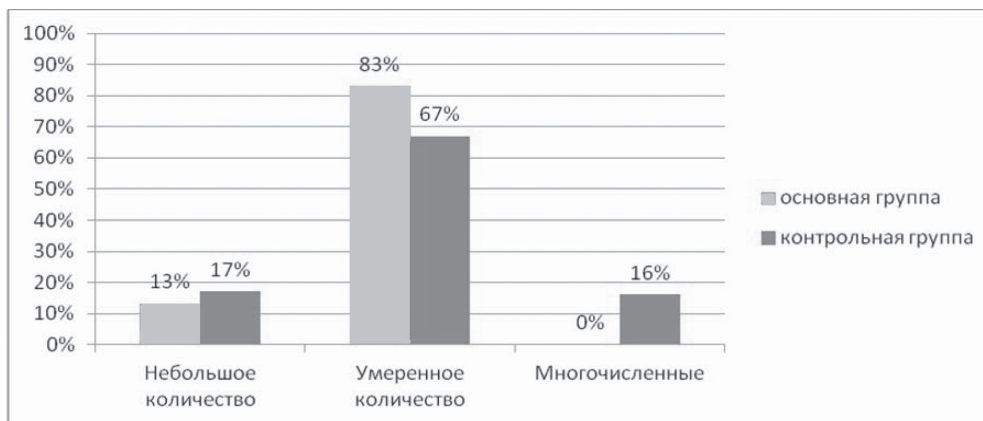


Рис. 3. Количество сосудов в области рубцов на матке.

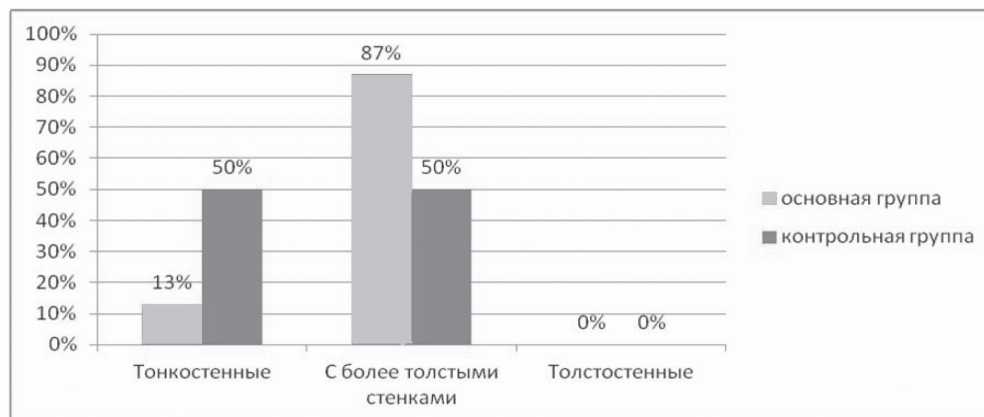


Рис. 4. Характеристика толщины сосудистой стенки.

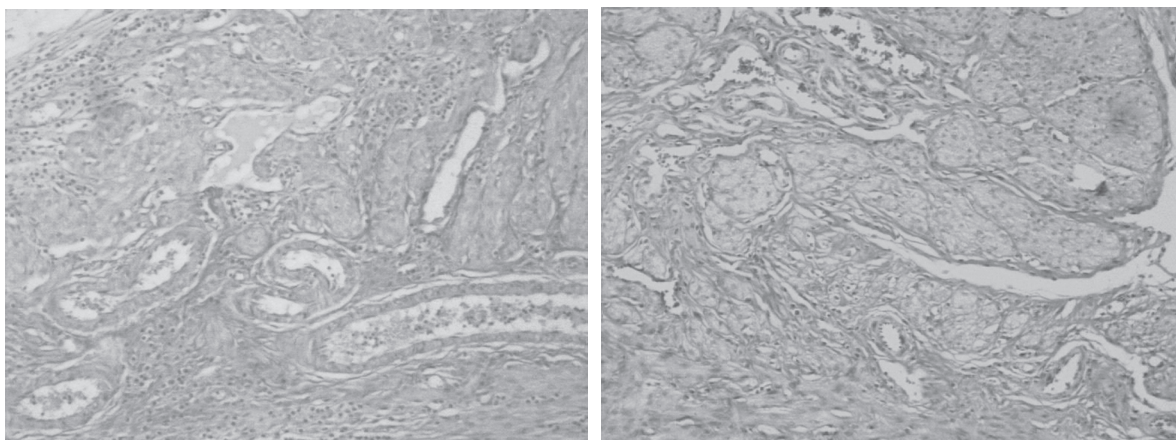


Рис. 5. Препарат № 3. Сосуды в области рубцов левого и правого рогов матки (А – основная группа, Б – контрольная группа, окраска по Ван Гизон (Van Gieson), увеличение: x90). Видны полноценные сосуды в области рубца после введения МСК (рис. 5А).

Ни в одном случае применения мезенхимальных стволовых клеток не было выявлено признаков воспаления, тогда как у 4 животных (27 %) из контрольной группы была выявлена лейкоцитарная инфильтрация области рубца на матке.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния рубца на матке в исследуемых группах получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии мезенхимальных стволовых клеток на течение репаративных процессов в области рубца.

Введенная культура аллогенных МСК стимулирует локальные процессы восстановления стенки матки, увеличивая инвазию миоцитов, в том числе за счёт улучшения ангиогенеза с формированием сосудов с полноценной мышечной стенкой в области повреждения. Положительные свойства этой клеточной культуры могут быть использованы для формирования полноценного рубца на матке после оперативного воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из решений переноса научных открытий и достижений в практическое здравоохранение является качество проводимых научных исследований и продуктивное взаимодействие представителей профессиональных сообществ [11].

Поэтому крайне важен сам поиск возможностей эффективного внедрения инновационных разработок в решение актуальных задач практической медицины. В области акушерства этой задачей является в том числе формирование полноценного рубца на матке после кесарева сечения, а также определение критериев отбора женщин с рубцом на матке для безопасного родоразрешения через естественные родовые пути.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В. Н., Сухих Г. Т., Баранов И. И., Пырегов А. В., Тютюнник В. П., Шмаков Р. Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей (библиотека врача-специалиста). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Белоусова В. С. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013;12(3):5–11.
3. 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.

4. Тютюнник В. Л., Балущкина А. А. Возможность родоразрешения через естественные родовые пути после операции кесарева сечения. РМЖ. 2014;22(1):8–10.

5. Трансляционная медицина: сборник научных трудов. Под ред. Шляхто Е. В. СПб: Типография «НП-ПРИНТ»; 2010.

6. Владимирская Е. Б., Румянцев А. Г. Стволовые клетки в клеточной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2005;4(1):7–13.

7. Владимирская Е. Б., Майорова О. А., Румянцев С. А., Румянцев А. Г. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. М.: ООО «Издательский Дом «Медпрактика-М»; 2005.

8. Румянцев С. А., Румянцев А. Г. Фундаментальная биология и терапевтический потенциал пуповинной крови человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

9. Лазебник Л. Б., Сагынбаева В. Э. Иммунологическая и онкологическая безопасность аутологичных и аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;7(107):67–71.

10. Айзенштадт А. А., Золина Т. Л., Александрова Л. В., Енукашвили Н. И., Смолянинов А. Б. Пупочный канатик — перспективный источник получения мезенхимных стромальных клеток. Журнал акушерства и женских болезней. Материалы III Национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства»; Май 28–30, 2015; Санкт-Петербург. 2015;LXIV(спецвып.):8.

11. Шляхто Е. В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. Трансляционная медицина. 2014;1(26):5–18.

REFERENCES

1. Serov V. N., Sukhikh G. T., Baranov I. I., Pyregov A. V., Tyutyunnik V. P., Shmakov R. G. Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachei (biblioteka vracha-spetsialista). M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ).
2. Strizhakov A. N., Timokhina T. F., Belousova V. S. Is it possible to reduce the rates of caesarean section? Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013;12(3):5–11. (In Russ).
3. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Savelevoy G. M., Sukhikh G. T., Serova V. N., Radzinskogo V. E. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
4. Tyutyunnik V. L., Balushkina A. A. Vozmozhnost' rodorazresheniya cherez estestvennye rodovye puti posle operatsii kesareva secheniya. RMZh. 2014;22(1):8–10. (In Russ).
5. Translyatsionnaya meditsina: sbornik

nauchnykh trudov. Pod red. Shlyakhto E. V. SPb: Tipografiya «NP-PRINT»; 2010. (In Russ).

6. Vladimirskaia E. B., Rumyantsev A. G. Cell therapy with stem cells. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2005;4(1):7–13. (In Russ).

7. Vladimirskaia E. B., Maiorova O. A., Rumyantsev S. A., Rumyantsev A. G. Biologicheskie osnovy i perspektivy terapii stvolovymi kletkami. M.: OOO «Izdatel'skii Dom «Medpraktika-M»; 2005. (In Russ).

8. Rumyantsev S. A., Rumyantsev A. G. Fundamental'naya biologiya i terapevticheskii potentsial pupovinnoi krovi cheloveka. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).

9. Lazebnik L. B., Sagunbaeva V. E.

Immunologic and oncological safety of autologous and allogenic mesenchymal bone marrow stromal cells. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014;7(107):67–71. (In Russ).

10. Aizenshtadt A. A., Zolina T. L., Aleksandrova L. V., Enukashvili N. I., Smolyaninov A. B. Pupochnyi kanatik — perspektivnyi istochnik polucheniya mezenkhimnykh stromal'nykh kletok. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. Materialy III Natsional'nogo kongressa «Diskussionnye voprosy sovremennogo akusherstva»; Mai 28–30, 2015; Sankt-Peterburg. 2015;LXIV(spetsvyp.):8. (In Russ).

11. Shlyakhto E. V. Translational research as a model of progress in current medical science. Translyatsionnaya meditsina. 2014;1(26):5–18. (In Russ).

УДК 618.14+618.12+612.014.2

ПЕРЕХОДНАЯ ЗОНА ТРУБНЫХ УГЛОВ МАТКИ КАК ПРЕДИКТОР СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ФОРМИРОВАНИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Петрова О. П.¹, Романенко Н. М.², Курина И. Я.³

¹ООО «Гармония МЕД», 295011, ул. Козлова, 41, Симферополь, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

³Отделение патоморфологии, ООО «Клиника Генезис», 295026, ул. Семашко, 4А, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Петрова Оксана Павловна, врач акушер-гинеколог, ООО «Гармония МЕД», Симферополь, e-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

For correspondence: Oksana P. Petrova, Obstetrician-Gynecologist, Harmony MED, Simferopol, 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

В современной гинекологии остаются актуальными вопросы, связанные с изучением патогенетических механизмов пролиферативных процессов эндометрия, а также формирования внутриматочной органической патологии у пациенток репродуктивного возраста. Анализ показателей заболеваемости пролиферативными процессами матки указывает не только на их рост, но и на увеличение при этом доли пациенток фертильного возраста и пациенток с высоким риском злокачественной трансформации. Топическая диагностика позволяет выявить корреляционные связи между локальным формированием патологического процесса и его нозографической характеристикой. Эндоскопические технологии теснейшим образом связаны с реализацией диагностического поиска и выяснением самой природы патологического локуса. Внутриматочная органическая патология с высоким постоянством формируется и локализуется в области дна и в трубных углах матки – места, постоянно пребывающие в состоянии клеточной активности. Эндометрий трубного угла матки и внутренней части интерстициального отдела маточной трубы представляет собой единую структурно-функциональную единицу (зону). Имеются сведения о переходных зонах в области стыка разных типов эпителия (между влагалищной и эндоцервикальной частями шейки матки, между цилиндрическим эпителием фимбриального отдела маточной трубы и мезотелием её серозной оболочки, аноректальная зона трансформации), которые являются горячими точками для развития неопластических процессов. Впервые с использованием иммуногистохимических критериев изучена гистоструктурная организация переходной зоны между цилиндрическим эпителием эндосальпинкса и эндометрием трубных углов матки.

В основе поддержания гомеостаза сложного многоклеточного организма лежит стойкая и одновременно пластичная система меж- и внутриклеточных коммуникаций. На поступающие в клетку сигналы она реагирует через целый внутриклеточный каскад сигнальных путей. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации, апоптоза и ангиогенеза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В физиологических условиях при неизмененных тканях процессы супрессии апоптоза и ангиогенез не характерны. Нарастание экспрессии маркеров гипоксии, апоптоза, пролиферации подтверждает старт пролиферативных процессов в зоне стыка двух разных типов эпителия.

Ключевые слова: переходная зона трубных углов матки; внутриматочная органическая патология.

THE TRANSITION ZONE OF TUBAL ANGLES OF UTERUS AS A PREDICTOR OF THE SIGNALING PATHWAY IN THE FORMATION OF INTRAUTERINE ORGANIC PATHOLOGY

Petrova O. P.¹, Romanenko N. M.², Kurina I. Ya.³

¹Harmony MED, Simferopol, Russia

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Department of pathomorphology, Clinic Genesis, Simferopol, Russia

SUMMARY

In modern gynecology, issues related to the study of pathogenetic mechanisms of proliferative processes of the endometrium, as well as the formation of intrauterine organic pathology in patients of reproductive age, remain topical. The analysis of the incidence rate ratios of proliferative uterine processes points not only to their growth, but also an increase of patients of fertile age and patients with a high risk of malignant transformation. Topical diagnosis allows us to identify the correlation between the local formation of the pathological process and its nosographic characteristics. Endoscopic technologies are closely associated with the implementation of diagnostic search and identification of the very nature of the pathological locus. Intrauterine organic pathology with high permanence is

formed and localized in the region of fundus uteri and in the tubal angles of the uterus – places that is permanently in a state of cellular activity. The endometrium of the tubal angle of the uterus and the interior of the interstitial part of the uterine tube is a single structural-functional unit (zone). It is reported about the transition zones in the area of the junction of different types of epithelium (between the vaginal and endocervical parts of the cervix uteri, between the cylindrical epithelium of the corpus fimbriatum and the mesothelium of its serous membrane, the anorectal zone of transformation), which are hot spots for the development of neoplastic processes. For the first time the histostructural organization of the transition zone between the cylindrical epithelium of the endosalpinx and the endometrium of the tubal angles of the uterus was studied using immunohistochemical criteria.

The maintenance of the homeostasis of a complex multicellular organism is based on a stable and simultaneously flexible system of inter- and intracellular communications. It responds to the incoming signals in the cell through a whole intracellular cascade of signaling pathways. The balance of proliferative processes, differentiation, apoptosis and angiogenesis is key in the normal functioning of cells. In physiological conditions with unchanged tissues the processes of suppression of apoptosis and angiogenesis is not characteristic. The growth of expression of markers hypoxia, apoptosis, and proliferation confirms the beginning of proliferative processes in the junction zone of two different types of epithelium.

Key words: transition zone of tubal angles of uterus; intrauterine organic pathology.

Внутриматочная органическая патология представляет собой гетерогенную группу патологических процессов матки: полипы, субмукозная лейомиома матки, артериовенозная мальформация, внутриматочные синехии, очаговый внутренний эндометриоз, которые часто являются причиной бесплодия. Высокая распространенность этой патологии, в том числе и в репродуктивном возрасте, поддерживает постоянный интерес к этой проблеме [1–3].

По литературным данным известно, что внутриматочная органическая патология с высоким постоянством формируется и локализуется в области дна и в трубных углах матки, ближе к устьям интерстициальных отделов маточных труб – места, постоянно пребывающие в состоянии клеточной активности (переходная зона между эндосальпинксом и эндометрием) [4–8]. Топическая диагностика внутриматочной патологии позволяет выявить корреляционные связи между локальным формированием патологического процесса и его нозологической характеристикой, а также выяснить саму природу патологического локуса, определить место, к которому надлежит приложить лечебное воздействие, проконтролировать результаты лечения [9]. В современной литературе имеются сведения о переходных зонах в области стыка разных типов эпителия (между влагалищной и эндоцервикальной частями шейки матки, между цилиндрическим эпителием фимбриального отдела маточной трубы и мезотелием ее серозной оболочки, аноректальная зона трансформации), которые являются горячими точками для развития неопластических процессов. В настоящее время переход между цилиндрическим реснитчатым эпителием маточной трубы и мезотелием её серозной оболочки (трубно-перитонеальная переходная зона) рассматривается как источник формирования серозных карцином яичника [5; 10; 11].

Переходная зона между цилиндрическим эпителием эндосальпинкса и эндометрием не изучена. Эндометрий трубного угла матки и внутренней

части интерстициального отдела маточной трубы представляет собой единую структурно-функциональную единицу (зону) [6]. Слизистая оболочка маточной трубы является непосредственным продолжением эндометрия матки. Переход эндометрия в эндосальпинкс у женщин репродуктивного возраста находится в средней части интерстициального отдела маточной трубы; в постменопаузальном периоде эта граница смещается ближе к устью маточной трубы (по аналогии со смещением зоны стыка многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия шейки матки) [12–17].

Известно, что эмбриональный целомический эпителий дает начало парамезонефральным протокам, из которых формируется трубный, эндоцервикальный и эндометриальный эпителий, что указывает на их общее эмбриональное происхождение. В переходной зоне трубного угла матки в норме наблюдается трубно-эндометриальная метаплазия, которая включает в себя эпителиальный компартмент, но может включать и мезенхимальный. Не исключая важного значения гиперэстрогении, необходимо учитывать роль локальных изменений, происходящих в матке. Улезко-Строганова К. П. (1939) полагала, что «причиной пролиферативных процессов следует считать различные факторы, действующие раздражающим образом на ткань, в области которой они развиваются». Сохраняя элемент пластичности зрелых эпителиальных клеток в переходной зоне, под действием различных факторов (гипоксия, воспаление, травма) происходит их дифференцировка, нехарактерная для конкретной анатомической локализации, с формированием органической внутриматочной патологии. Многие случаи эндометриальной метаплазии являются маркерами органической внутриматочной патологии (субмукозная лейомиома, эндометриальный полип) [17; 18].

Таким образом, возможность метаплазии определяется родством эмбрионального гистогенеза. Более того, гистогенез сформированной ткани направляется различными факторами, и для воз-

возможности метастазии эти факторы остаются значимыми [17–19].

Целью исследования было изучение гистоструктурной организации переходных зон трубных углов матки как предиктора сигнального пути в локальном формировании внутриматочной органической патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе ООО «Гармония МЕД» (г. Симферополь). Пациенткам репродуктивного возраста (n=85) с внутриматочной патологией, располагавшейся в одном из трубных углов, проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленного субстрата.

Исследование ткани проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3–5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия), и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами Ki67, iNOS (Clone HG-M1, разведение 1:50) и моноклональными антителами p53 (Clone CIV 22), системы визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO. Интенсивность экспрессии Ki67, iNOS оценивали полуколичественным методом на основании выраженности окраски и количества гранул в цитоплазме следующим образом: низкая (+), средняя (++) и высокая (+++). Морфометрическое исследование включало подсчет позитивных клеток в 10 полях зрения при увеличении 200 с помощью программы Software DP-SOFT. Интенсивность экспрессии p53 оценивали полуколичественным методом на основании выраженности и целостности окраски базальных мембран по следующей схеме: низкая (+), средняя (++) и высокая (+++), учитывая локализацию патологических процессов в 10 полях зрения при увеличении 200. Для изучения процессов васкулогенеза был использован маркер CD34, который накапливался и окрашивал в коричневый цвет сосудистый эндотелий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы была проведена диагностическая гистероскопия с удалением субстрата с помощью ножниц и биопсийных щипцов через операционный канал; в противоположном, неизменном трубном угле проводилась локальная биопсия и затем – диагностическое выскабливание стенок матки. Использование гистероскопических ножниц исключает повреждение эндометрия, связанное с воздействием энергии [20].

На втором этапе работы 11 пациенткам была выполнена гистерэктомия по показаниям (бы-

строраствующая лейомиома матки, рецидивирующая комплексная гиперплазия эндометрия в сочетании с лейомиомой матки, карцинома *in situ* шейки матки в сочетании с внутренним эндометриозом). Матка удалялась с маточными трубами с целью получения адекватного материала (из интерстициального отдела маточных труб и эндометрия трубных углов матки) для морфологического выявления и изучения переходной зоны с использованием иммуногистохимических маркеров.

На основании морфологической оценки трубных углов матки гистологическими и иммуногистохимическими методами выявлены и изучены переходные зоны, которые представляют собой место стыка двух типов эпителия – реснитчатого цилиндрического эпителия интерстициального отдела маточной трубы и эндометрия. В области переходных зон обнаружены: переходноклеточная метастазия, очаги аденомиоза, сочетание аденомиоза с простой полиповидной гиперплазией. При иммуногистохимическом исследовании iNOS, p53, Ki67 обнаружена позитивная ядерная реакция в эпителии желез эндометрия и эпителии маточной трубы. Оценка плотности гемокapилляров в базальном слое эндометрия трубных углов и в переходной зоне показала статистически достоверное количество позитивно окрашенных CD34 эндотелиоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе поддержания гомеостаза сложного многоклеточного организма – стойкая и одновременно пластичная система меж- и внутриклеточных коммуникаций. На поступающие в клетку сигналы она реагирует через целый внутриклеточный каскад сигнальных путей. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации, апоптоза и ангиогенеза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В физиологических условиях при неизменных тканях процессы супрессии апоптоза и ангиогенез не характерны. В условиях повреждения тканей происходит активация интра- и экстрацеллюлярного матрикса. При патологических процессах апоптоз и ангиогенез нарушены, в связи с чем были изучены маркер гипоксии индуцибельная синтаза оксида азота iNOS, маркер апоптоза p53, маркер пролиферации Ki67 и сосудистый маркер CD34. Индуцибельная синтаза (синтаза, а не синтаза, так как для его работы не требуется энергия аденозинтрифосфата) – фермент, который в нормальных клетках отсутствует. Экспрессия этой изоформы (iNOS) может индуцироваться только в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку, проявляя активность через некоторое время (как правило, 6–8 часов – время, необходимое для активации генов и начала синтеза

2018, том 21, № 2, вып. 2

фермента), продуцируя большие количества оксида азота (NO). NO и iNOS регулируют физиологические процессы в клетке, участвуют в индукции и реализации механизмов клеточной адаптации. Избыточный синтез iNOS стимулирует в клетке накопление белка p53 и NO, которые угнетают апоптоз. Основная роль гена p53 – регуляция процессов деления и стабильности генома. Этот ген постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим белком. Мутации гена p53 ведут к сверхэкспрессии функционально неполноценного белка p53, обладающего высокой стабильностью и накапливающегося в ядре, и усилению клеточной пролиферации. Ki67 является крупным негистонным нуклеопротеином, экспрессируемым во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0. Экспрессия начинается в конце G1 и достигает максимума в митотическую фазу цикла S (синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты). Фракция пролиферации, устанавливаемая по маркировке Ki67, необходима в диагностическом плане и имеет прогностическое значение. Эндотелий сосудов участвует в пролиферативных процессах гладкомышечных клеток. С повреждением эндотелиальных клеток нарушается их способность высвобождать NO, повышается проницаемость для провоспалительных цитокинов, усиливается экспрессия проангиогенных факторов, что приводит к компенсаторному увеличению плотности сосудов и, следовательно, к уменьшению недостатка кислорода, в связи с чем был изучен специфический маркер плотности сосудов CD34.

ВЫВОДЫ

1. Изучение гистоструктурной организации переходной зоны трубных углов матки с использованием иммуногистохимических критериев позволяет интерпретировать её как аналог переходных зон, имеющих в других областях генитального тракта, и рассматривать эту зону как предиктор сигнального пути в локальном формировании внутриматочной органической патологии.

2. Нарастание экспрессии маркеров гипоксии, апоптоза, пролиферации подтверждает старт пролиферативных процессов в зоне стыка двух разных типов эпителия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Белоцерковцева Л. Д., Бахтияров К. Р. Клиническое значение гистерорезектоскопии в комплексном лечении патологических состояний матки. В кн.: Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под

ред. Кулакова В. И., Адамян Л. В. М.; 1997:15–17.

2. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Каппушева Л. М. Гистероскопия: атлас и руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

3. Гинекология: учебник. Под ред. Радзинского В. Е., Фукса А. М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2002.

5. Mills S. E., Carter D., Greenson J. K., Reuter V. E., Stoler M. H., eds. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 2 Vol. 5th ed. Wolters Kluwer, health: Lippincott Williams&Wilkins; 2010. Доступно по: <http://lib.knigi-x.ru/23raznoe/141712-1-sternbergs-diagnostic-surgical-pathology-5th-edition-2010-glavatelomatkiochenka-obrazcov-endome.php>. Ссылка активна на 24.01.2018.

6. Уланкина О. Г. Клиническое значение состояния интерстициального отдела маточной трубы для гистерорезектоскопической абляции эндометрия. Акушерство и гинекология. 2002;3:100–103.

7. Wright T. C. Pathology of the Endometrium. New York: Columbia University; 2009. Available at: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/oncology/2008/endometriumColor.pdf>. Accessed January 10, 2018.

8. Кольпоскопия. Метод и диагностика. Жак Маршетта, Филипп Декамп. Пер. с франц. Под ред. Прилепской В. Н. М.: МЕДпресс-информ; 2009.

9. Романовский О. Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы). Гинекология. 2004;6(6):296–302.

10. Асатурова А. В., Ежова Л. С., Файзуллина Н. М., Адамян Л. В., Хабас Г. Н. Трубно-перитонеальная переходная зона: морфологические и иммуногистохимические особенности, роль в патогенезе серозных карцином тазовой области. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016;17(1):11–17.

11. Жеглова М. Ю., Данилов Р. К., Пустынная Е. А. Морфологическая характеристика эпителиальной выстилки маточно-влагалищного тракта в эмбриогенезе человека. Вестник российской военной медицинской академии. 2016;1(53):110–114.

12. Шейка матки. Цитологический атлас. Титмуш Э., Адамс К. Пер. с англ. Под ред. Кондрикова Н. И. М.: Практическая медицина; 2015.

13. Komatsu M., Fujita H. Some observations on ciliogenesis in the oviduct epithelium of the mouse. Arch. Histol. Jpn. 1978;41(3):229–237.

14. Кондриков Н. И. Гистофизиологические особенности маточных труб. Акушерство и гинекология. 1968;2:38–44.

15. Бродский Г. В., Адамян Л. В., Кондриков Н. И. Морфологические изменения маточной трубы при бесплодии, обусловленном миомой матки. Впро-

сы реконструктивной и пластической хирургии. 2010;12(3)(34):42–47.

16. Dallenbach-Hellweg G., Poulsen H. Atlas of Endometrial Histopathology. 2nd rev. and expanded ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1996. doi: 10.1007/978-3-662-03308-1.

17. Запорожан В. Н., Татарчук Т. Ф., Дубинина В. Г., Косей Н. В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012;1(3):5–12.

18. Mutter G. L., Carlson J. W. Endometritis, Metaplasias, Polyps, and Miscellaneous Changes. June 30, 2015. Available at: <https://clinicalgate.com/endometritis-metaplasias-polyps-and-miscellaneous-changes>. Accessed February 2, 2018.

19. Улезко-Строганова К. П. Нормальная и патологическая анатомия и гистология женских половых органов. Москва; Ленинград: Медгиз; 1939.

20. Мини-инвазивная гинекологическая хирургия. Под ред. Истре О. Пер. с англ. Под ред. Радзинского В. Е., Духина А. О. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

REFERENCES

1. Strizhakov A. N., Davydov A. I., Belotserkovtseva L. D., Bakhtiyarov K. R. Klinicheskoe znachenie gisterorezektoskopii v kompleksnom lechenii patologicheskikh sostoyanii matki. V kn.: Endoskopiya v diagnostike i lechenii patologii matki. Pod red. Kulakova V. I., Adamyan L. V. M.; 1997:15–17. (In Russ).

2. Saveleva G. M., Breusenko V. G., Kappusheva L. M. Gisteroskopiya: atlas i rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).

3. Ginekologiya: uchebnik. Pod red. Radzinskogo V. E., Fuksa A. M. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).

4. Bokhman Ya. V. Rukovodstvo po onkoginekologii. SPb: OOO «Izdatel'stvo Foliant»; 2002. (In Russ).

5. Mills S. E., Carter D., Greenson J. K., Reuter V. E., Stoler M. H., eds. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 2 Vol. 5th ed. Wolters Kluwer, health: Lippincott Williams&Wilkins; 2010. Dostupno po: <http://lib.knigi-x.ru/23raznoe/141712-1-sternbergs-diagnostic-surgical-pathology-5th-edition-2010-glavataelo-matki-ocenka-obrazcov-endome.php>. Ssylka aktivna na 24.01.2018. (In Russ).

6. Ulankina O. G. Clinical significance of the state of the interstitial part of the uterine tube for hysteroresectoscopic ablation of the endometrium. Akusherstvo i ginekologiya. 2002;3:100–103. (In Russ).

7. Wright T. C. Pathology of the Endometrium. New York: Columbia University; 2009. Available at: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/>

oncology/2008/endometriumColor.pdf. Accessed January 10, 2018.

8. Kol'poskopiya. Metod i diagnostika. Zhak Marshetta, Filipp Dekamp. Per. s frants. Pod red. Prilepskoi V. N. Moskva: MEDpress-inform; 2009. (In Russ).

9. Romanovskii O. Yu. Giperplasticheskie protsessy endometriya v reproduktivnom periode (obzor literatury). Ginekologiya. 2004;6(6):296–302. (In Russ).

10. Asaturova A. V., Ezhova L. S., Fayzullina N. M., Adamyan L. V., Khabas G. N. Tube-peritoneal junction: morphological and immunohistochemical features, the role in pelvic serous carcinoma pathogenesis. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. 2016;17(1):11–17. (In Russ).

11. Zheglova M. Yu., Danilov R. K., Pustynnaya E. A. Morphological characteristics of epithelial lining of uterine – vaginal tract in human embryogenesis. Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2016;1(53):110–114. (In Russ).

12. Adams C., Titmuss E. Cervical Cytology: Conventional and Liquid-Based. 1st ed. London: CRC Press; 2007.

13. Komatsu M., Fujita H. Some observations on ciliogenesis in the oviduct epithelium of the mouse. Arch. Histol. Jpn. 1978;41(3):229–237.

14. Kondrikov N. I. Gistofiziologicheskie osobennosti matochnykh trub. Akusherstvo i ginekologiya. 1968;2:38–44. (In Russ).

15. Brodski G. V., Adamyan L. V., Kondrikov N. I. Morphologic changes of uterine tube in infertility due to uterine myoma. Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii. 2010;12(3)(34):42–47. (In Russ).

16. Dallenbach-Hellweg G., Poulsen H. Atlas of Endometrial Histopathology. 2nd rev. and expanded ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1996. doi: 10.1007/978-3-662-03308-1.

17. Zaporozhan V. N., Tatarchuk T. F., Dubinina V. G., Kosei N. V. Sovremennaya diagnostika i lechenie giperplasticheskikh protsessov endometriya. Reprodukivnaya endokrinologiya. 2012;1(3):5–12. (In Russ).

18. Mutter G. L., Carlson J. W. Endometritis, Metaplasias, Polyps, and Miscellaneous Changes. June 30, 2015. Available at: <https://clinicalgate.com/endometritis-metaplasias-polyps-and-miscellaneous-changes>. Accessed February 2, 2018.

19. Ulezko-Stroganova K. P. Normal'naya i patologicheskaya anatomiya i gistologiya zhenskikh polovykh organov. Moskva; Leningrad: Medgiz; 1939. (In Russ).

20. Istre O., ed. Minimally Invasive Gynecological Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. doi: 10.1007/978-3-662-44059-9.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ЭНТЕРОПАТИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ «СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА»: ФАКТ ИЛИ ФАНТАЗИЯ?

Плескач Е. С.¹, Романенко Н. М.²

¹ООО «Гармония МЕД», 295011, ул. Козлова, 41, Симферополь, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Плескач Екатерина Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ООО «Гармония МЕД», Симферополь, e-mail: Super.garmoniya@yandex.ua

For correspondence: Ekaterina S. Pleskach, Obstetrician-Gynecologist, Harmony MED, Simferopol, 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

Наиболее частой причиной «синдрома потери плода» являются дефекты гемостаза – тромбофилия (приобретенного или наследственного характера). В связи с открытием ряда генетически обусловленных дефектов гемостаза, приобретенной или наследственной гипергомоцистеинемии стало возможным объяснение ранее непонятных случаев тромботических осложнений и невынашивания. В статье подчеркнута значимость гипергомоцистеинемии в патогенезе репродуктивных потерь. В отличие от других генетических и приобретенных форм тромбофилии, гипергомоцистеинемия при своевременном выявлении поддается коррекции. Концентрация гомоцистеина в плазме крови зависит от генетических факторов, физиологических особенностей организма, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний. При патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, связанных с отклонением в процессах всасывания и утилизации витаминов группы В, наблюдается развитие гипергомоцистеинемии. Уровень гомоцистеина в плазме крови можно снизить, принимая витамины В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту. Обнаружена корреляционная связь между приобретенной гипергомоцистеинемией и энтеропатией у женщин с «синдромом потери плода». Пациенткам с приобретенной формой гипергомоцистеинемии показано комплексное обследование, включая определение уровня кофакторов – витаминов группы В, метилмалоновой кислоты, печеночных проб, трансаминаз и консультацию гастроэнтеролога с последующей патогенетически обоснованной терапией заболеваний желудочно-кишечного тракта и корригирующей терапией препаратами витаминов группы В. Для коррекции дефицита кофакторов – витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты – в зависимости от уровня гомоцистеина пациентки получали препараты фолиевой кислоты (от 4 до 6 мг в сутки) и витамина В₁₂ (1 мг в сутки). Контроль эффективности терапии проводился с учетом ремиссии заболевания желудочно-кишечного тракта, а также по уровню снижения гомоцистеина до нормативных значений и метилмалоновой кислоты, отражавших динамику повышения витамина В₁₂.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия; энтеропатия; «синдром потери плода».

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ENTEROPATHY IN THE PATHOGENESIS OF «FETAL LOSS SYNDROME»: A FACT OR A FANTASY?

Pleskach E. S.¹, Romanenko N. M.²

¹Harmony MED, Simferopol, Russia

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The most common cause of «fetal loss syndrome» is hemostasis defects – thrombophilia (acquired or hereditary). Due to the discovery of a number of genetically determined hemostasis defects, acquired or hereditary hyperhomocysteinemia, it became possible to explain previously incomprehensible cases of thrombotic complications and miscarriage. The article emphasizes the importance of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of reproductive losses. Unlike other genetic and acquired forms of thrombophilia, hyperhomocysteinemia, with timely detection, answers the correction. The concentration of homocysteine in the blood plasma depends on genetic factors, physiological characteristics of the body, lifestyle, the presence of concomitant diseases. When a patient has pathological states of the gastrointestinal tract, associated with a deviation in the absorption and utilization of B vitamins, there is a development of hyperhomocysteinemia. The level of homocysteine in blood plasma can be reduced by taking vitamins В₆, В₁₂ and folic acid. A correlation between the acquired hyperhomocysteinemia and enteropathy in women with «fetal loss syndrome» was found. Patients with acquired form of hyperhomocysteinemia have to undergo a complete physical examination, including determining the level of cofactors – B vitamins, methylmalonic acid, liver tests, transaminases and consultation of the gastroenterologist followed by pathogenetically substantiated therapy of gastrointestinal tract diseases and corrective therapy with B group vitamins. To correct the deficiency of cofactors – vitamins В₆, В₁₂, folic acid – depending on the level of homocysteine, the patient received folic acid preparations (from 4 to 6 mg per day) and vitamin В₁₂ (1 mg per day). The control of the effectiveness of the therapy was carried out taking into account the remission of the disease of the gastrointestinal tract, as well as the level of homocysteine reduction to the normative values and methylmalonic acid, reflecting the dynamics of vitamin В₁₂ increase.

Key words: hyperhomocysteinemia; enteropathy; «fetal loss syndrome».

В зарубежной и отечественной литературе термин «синдром потери плода» является более широким понятием, чем привычное невынашивание, и применяется для обозначения репродуктивных потерь, включая в себя: один и более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (в том числе неразвивающуюся беременность); мертворождение; неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности; три и более самопроизвольных выкидышей на презембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания [1].

Потеря беременности по своей социальной значимости остается наиболее актуальной проблемой акушерства. Согласно литературным данным, частота этой акушерской патологии колеблется от 16 до 20 %, причем 85 % случаев – в первом триместре беременности, 15 % – во втором. В структуре репродуктивных потерь значительная доля приходится на неразвивающуюся беременность, которая достигает 45–88,6 % от числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [2–4].

Прерывание беременности – полиэтиологичное осложнение гестационного процесса. Среди причин невынашивания доминируют хромосомные аномалии (до 70 %), гормональные (до 15 %) и иммунные (до 10 %) нарушения. Примерно 6 % привычных невынашиваний составляет невынашивание неясного генеза и около 55–62 % обусловлены дефектами гемостаза приобретенного или наследственного характера [1; 5].

По обобщенным литературным данным, роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет от 40 до 75 % [2; 3; 6]. В связи с открытием ряда генетически обусловленных дефектов гемостаза (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина), а также наличием приобретенной или наследственной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) стало возможным объяснение ранее непонятных случаев тромботических осложнений и репродуктивных потерь [7–10].

По литературным данным, ГГЦ определяется в 22 % случаев у пациенток с беременностью, осложненной плацентарной дисфункцией, синдромом задержки развития плода, антенатальной гибелью плода [11; 12]. ГГЦ может быть причиной развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся гестозом: артериальной гипертензией, преэклампсией, эклампсией.

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, которая не поступает в организм человека с пищей, и обмен которой неразрывно связан с обменом незаменимой аминокислоты метионина и

цистеина. ГЦ входит в число восьми незаменимых аминокислот, необходимых организму человека для синтеза белка. ГЦ постоянно образуется, но его избыток может обратно превратиться в метионин. Нормальный метаболизм ГЦ происходит внутри клеток при участии нескольких ферментов (метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), метионинсинтазаредуктаза (MTRR), цистатионинсинтаза) и их кофакторов – витаминов B₆, B₁₂, фолиевой кислоты [13–17]. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилентетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения ГЦ в метионин. Восстановление фолатов происходит с помощью фермента MTHFR. Метильная группа переносится на витамин B₁₂, который затем отдает её ГЦ, образуя метионин с помощью фермента MTR. Однако в некоторых случаях B₁₂ может окисляться, что приводит к подавлению MTR. Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента MTRR. Причины нарушения фолатного цикла: генетические дефекты ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR), дефицит фолиевой кислоты, дефицит витаминов B₆, B₁₂. Нарушение фолатного цикла, в том числе генетическое, приводит к накоплению ГЦ в клетках и повышению его общего уровня в плазме. Избыточное накопление ГЦ внутри клетки может вызвать повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты, нарушение деятельности клетки, вплоть до ее гибели. Содержание ГЦ регулируют почки, которые выводят его из организма. ГЦ обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий артерий. Кроме того, ГЦ активирует систему свертывания крови, агрегационную активность тромбоцитов, способствует повышению содержания холестерина в крови, повышает митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов. ГЦ обладает выраженным токсическим действием, что обуславливает повышенный риск развития патологических процессов: осложнений беременности (плацентарной дисфункции, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), дефектов развития плода (незаращения нервной трубки, анэнцефалии, деформаций лицевого скелета), антенатальной смерти плода. При этом эмбрион часто подвержен таким аномалиям развития, которые несовместимы с жизнью, и, в рамках естественного отбора, он погибает. Наиболее часто это происходит в первом триместре беременности или по типу субклинического аборта (краткие задержки менструального цикла или недолгосрочное повышение хорионического гонадотропина) [18; 19].

В отличие от других генетических и приобретенных форм тромбофилии, ГЦ при своевременном выявлении поддается коррекции. ГЦ сама по себе является мультифакториальным процессом с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма ГЦ; генетическая форма ГЦ развивается вследствие мутации в гене MTHFR; приобретенная – вследствие дефицита потребления витаминов группы В с пищей, участвующих в метаболизме гомоцистеина, и/или вследствие некоторых системных заболеваний (ревматоидный артрит, коллагенозы, энтеропатии). Концентрация ГЦ в плазме крови зависит от генетических факторов, физиологических особенностей организма, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний. Уровень ГЦ в плазме крови можно снизить, принимая витамины В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту. Однако при патологических состояниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных с отклонением в процессах всасывания и утилизации витаминов группы В, наблюдается развитие ГЦ. Всасывание витаминов группы В преимущественно происходит в тонком кишечнике. Этапы всасывания на примере витамина В₁₂: 1) формирование комплекса фактор Кастла+кобаламин; 2) поступление комплекса в тонкий кишечник и его прохождение через стенку в воротную вену печени; 3) распад комплекса и высвобождение витамина В₁₂; 4) перенос витамина В₁₂ ко всем органам.

Цель исследования – определить корреляционную связь между ГЦ и энтеропатией у пациенток с «синдромом потери плода».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ООО «Гармония МЕД» (г. Симферополь) проведено комплексное обследование 63 пациенток с «синдромом потери плода». Критериями отбора служили анамнестические данные с акцентом на заболевания ЖКТ. Принималось во внимание отсутствие анатомических аномалий репродуктивных органов, системных аутоиммунных, эндокринных заболеваний (включая заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), антифосфолипидного синдрома, резус-конфликта, хромосомной патологии. Проведено клинко-гемостазиологическое обследование (общеклинический анализ крови развернутый, гемостазиограмма расширенная, гомоцистеин, протеин С, протеин S); молекулярно-генетическое исследование генов системы гемостаза (F2, F5, MTHFR, MTR, MTRR); определение уровня фолиевой кислоты, витамина В₁₂, метилмалоновой кислоты (ММК) в крови; печеночных проб, трансаминаз, исследование гормонального профиля (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного

гормона, тироксина свободного, пролактина, кортизола, 17-ОН-прогестерона); липидного профиля (липопротеинов низкой и высокой плотности, холестерина, триглицеридов); перорального глюкозотолерантного теста, инсулина, индекса 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. При необходимости проводилась консультация гастроэнтеролога.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании 63 пациенток с «синдромом потери плода» у 17 (27 %) установлена ГЦ: у 5 выявлена генетическая форма, у 12 – приобретенная. Пациенткам с приобретенной формой ГЦ (n=12) с учетом полученных данных обследования (дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂, повышение уровня ММК) была назначена консультация гастроэнтеролога для уточнения характера патологии ЖКТ.

На основании обследования ЖКТ установлены следующие верифицированные формы патологии: глютенная энтеропатия (n=4); неспецифический язвенный колит (n=1); гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (n=5); гельминтозы (*Diphyllobotrium latum*) (n=1); язвенная болезнь 12-ти перстной кишки (n=1).

На прегравидарном этапе с целью восстановления функции кишечника и прироста лактобактерий всем пациенткам проведена этиопатогенетическая терапия, рекомендованная гастроэнтерологом: аглутеновая диета (из рациона исключены продукты, содержащие глютен – пшеница, рожь, ячмень), антацидные препараты, противогельминтная терапия. Для коррекции дефицита кофакторов (витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты) в зависимости от уровня ГЦ пациентки получали препараты фолиевой кислоты (от 4 до 6 мг в сутки) и витамина В₁₂ (1 мг в сутки). Поскольку дефицит В₁₂ чаще обусловлен мальабсорбцией, пациенткам назначалось парентеральное введение витамина В₁₂ в течение 1 недели с переходом на пероральный режим приема витаминов группы В (содержащих не менее 1 мг В₁₂) и сохранением ежедневного парентерального введения витамина В₁₂ в течение 1 месяца. Контроль эффективности терапии проводился с учетом ремиссии заболевания ЖКТ, а также по уровню снижения ГЦ и ММК до нормативных значений. При этом терапия была

начата минимум за 1 месяц до фертильного цикла (так как смыкание нервной трубки эмбриона приходится на 21–27 день после зачатия).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая симптоматика заболеваний ЖКТ зависит от локализации процесса в тонкой кишке. Поражение преимущественно проксимальных ее отделов приводит к расстройству всасывания витаминов группы В, фолиевой кислоты; поражение средних ее отделов и проксимального отдела кишки – к нарушению всасывания аминокислот, жирных кислот и моносахаридов; при преимущественной локализации патологического процесса в дистальных отделах характерно расстройство абсорбции витамина В₁₂ и желчных кислот. Всасывание витаминов группы В страдает за счет морфологических изменений слизистой оболочки кишечника: поражаются абсорбирующие клетки слизистой оболочки тонкой кишки; появляются дистрофия и укорочение ворсинок, нарушение ультраструктуры эпителия и его слущивание; уменьшаются и деформируются микроворсинки, снижается их общее количество, что в результате приводит к развитию энтеропатии. Утилизационные нарушения могут быть связаны с гельминтозами, бактериями в ЖКТ (*Helicobacter pylori*).

Как показало наше исследование, у 11 пациенток с ГГЦ и энтеропатией беременность протекала без осложнений: не было случаев синдрома задержки развития плода, нарушений маточно-плацентарного кровообращения. Роды в срок, дети живы, оценены по шкале Апгар на 8–9 баллов. Послеродовой период – без осложнений.

У 1 пациентки, имевшей в анамнезе 5 самопроизвольных выкидышей в сроке 6–7 недель, была выявлена мутация Leiden V в гетерозиготной форме. В течение настоящей беременности она получала клексан в дозе 0,4 мл подкожно, утрожестан 400 мг, фембион-1 по 1 таблетке в сутки, форлак по 1 пакету 2 раза в день, омега-3 по 1 капсуле 2 раза в день, дробное питание. Гомоцистеин и коагуляционные тесты на фоне терапии находились в пределах нормативных значений. Проводимая терапия позволила пролонгировать беременность до 27 недель. Родоразрешена путем операции кесарева сечения в сроке 27 недель в связи с молниеносно развившейся (в течение 3 суток) тяжелой преэклампсией. Ребенок умер на 2-е сутки. Клексан был отменен на 17-е сутки после родов (по рекомендации терапевта), на 32-е сутки послеродовой период осложнился острым флелотромбозом подкожных вен правого предплечья, плечевой вены.

ВЫВОДЫ

1. Пациенткам с приобретенной формой ГГЦ показано комплексное обследование, включаю-

щее определение уровня кофакторов – витаминов группы В, содержания метилмалоновой кислоты, печеночных проб, трансаминаз и консультацию гастроэнтеролога с последующей патогенетически обоснованной терапией заболеваний ЖКТ.

2. Анализ анамнестических данных и клинических симптомов у этой категории женщин, результатов обследования и комплексного лечения с достигнутой ремиссией заболевания ЖКТ позволил установить корреляционную связь между ГГЦ и энтеропатией.

3. Своевременная диагностика ГГЦ и дефицита фолатов позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, снижающее риск осложнений у матери и плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;7(2):62–64.
3. Панкова О. Ю. Невынашивание беременности. М.: БИНОМ; 2015.
4. Дикке Г. Б. Медикаментозный аборт: руководство для практических врачей. Под ред. Радзинского В. Е. М.: МЕДпресс-информ; 2015.
5. Kitchens C. S., Alving B. M., Kessler C. M., eds. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Elsevier Science, WB Saunders Co: Philadelphia; 2002.
6. Сидельникова В. М., Ходжаева З. С., Стрельченко М. Б. Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. М.: Медицинское информационное агентство; 2005:474–487.
7. Кешежева А. З., Гузов И. И., Ефимов Б. С., Кух Т. А. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при тромбофилии. Тромбоз, гемостаз, реология. 2002;4(12):22–26.
8. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клиническая геронтология. 2007;13(4):32–40.
9. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C. Y., Thom E., Wendel G. Jr., Wenstrom K., Samuels

2018, том 21, № 2, вып. 2

P., Cotroneo M. A., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M. J., Conway D., Wapner R. J., Gabbe S. G. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(3):517–524. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.

10. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005;105(1):182–192.

11. Герилович Л. А., Салмина А. Б., Егорова А. Т., Жирова Н. В. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2013;4:84–88.

12. Озолина Л. А., Лапина И. А. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с верифицированной гипергомоцистеинемией перед использованием ВРТ. *Проблемы репродукции.* 2015;21(1):59–65. doi: 10.17116/repro20152160-65.

13. Доброхотова Ю. Э., Джобава Э. М., Хейдар Л. Х., Ли А. Д., Уткунова Ю. М., Шин С. М. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии. *Проблемы репродукции.* 2006;1:98–101.

14. Кошелева Н. Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза. *Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов.* 1996;3:45–50.

15. Eskes T. K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001;95(2):206–212.

16. Nelen W. L., Blom H. J., Steegers E. A., den Heijer M., Eskes T. K. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2000;74(6):1196–1199.

17. Mignini L. E., Latthe P. M., Villar J., Kilby M. D., Carroli G., Khan K. S. Mapping and theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet. Gynecol.* 2005;105(2): 411–425.

18. Путилова Н. В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. *Акушерство и гинекология.* 2011;4:31–35.

19. Серов В. Н. Профилактика материнской смертности. *Акушерство и гинекология.* 2011;7–1:4–10.

REFERENCES

1. Makatsariya A. D., Brenner B., Bitsadze V. O., Akin'shina S. V. *Sistemnyi venoznyi i arterial'nyi tromboembolizm v akushersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo.* M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. (In Russ).

2. Sidelnikova V. M. Miscarriage: the present view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2007;7(2):62–64. (In Russ).

3. Pankova O. Yu. *Nevynashivanie beremennosti.* M.: BINOM; 2015. (In Russ).

4. Dikke G. B. *Medikamentoznyi abort: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachei.* Pod red. Radzinskogo V. E. M.: MEDpress-inform; 2015. (In Russ).

5. Kitchens C. S., Alving B. M., Kessler C. M., eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* Elsevier Science, WB Saunders Co: Philadelphia; 2002.

6. Sidel'nikova V. M., Khodzhaeva Z. S., Strelchenko M. B. *Osobennosti techeniya i taktika vedeniya beremennosti posle EKO i PE.* V kn.: *Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii.* Pod red. Kulakova V. I., Leonova B. V., Kuz'micheva L. N. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005:474–487. (In Russ).

7. Keshezheva A. Z., Guzov I. I., Efimov B. S., Kukh T. A. *Gipergomotsisteinemiya kak etiologicheskii faktor reproduktivnoi nedostatochnosti pri trombofilii.* *Tromboz, gemostaz, reologiya.* 2002;4(12):22–26. (In Russ).

8. Kostyuchenko G. I. *Gipergomotsisteinemiya: klinicheskoe znachenie, vozrastnye osobennosti, diagnostika i korrektsiya.* *Klinicheskaya gerontologiya.* 2007;13(4):32–40. (In Russ).

9. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C. Y., Thom E., Wendel G. Jr., Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo M. A., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M. J., Conway D., Wapner R. J., Gabbe S. G. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(3):517–524. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.

10. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005;105(1):182–192.

11. Gerilovich L. A., Salmina A. B., Egorova A. T., Zhironova N. V. The role of hyperhomocysteinemia in reproductive losses and the methods of its correction. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;4:84–88. (In Russ).

12. Ozolina L. A., Lapina I. A. Pre-pregnancy treatment of women with hyperhomocysteinemia planning ART. *Problemy reproduksii.* 2015;21(1):59–65. doi: 10.17116/repro20152160-65. (In Russ).

13. Dobrokhotova Yu. E., Dzhobava E. M., Kheidar L. Kh., Li A. D., Utkhunova Yu. M., Shin S. M. *Znachenie folievoi kisloty v akusherstve i perinatologii.* *Problemy reproduksii.* 2006;1:98–101. (In Russ).

14. Kosheleva N. G. *Sovremennaya taktika lecheniya i profilaktiki nevynashivaniya beremennosti s uchetom etiopatogeneza.* *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov i ginekologov.* 1996;3:45–50. (In Russ).

15. Eskes T. K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001;95(2):206–212.

16. Nelen W. L., Blom H. J., Steegers E. A., den Heijer M., Eskes T. K. Hyperhomocysteinemia and

recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2000;74(6):1196–1199.

17. Mignini L. E., Latthe P. M., Villar J., Kilby M. D., Carroli G., Khan K. S. Mapping and theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet. Gynecol.* 2005;105(2): 411–425.

18. Putilova N .V. Thrombophilia and pregnancy. Prediction of perinatal complications and optimization of management tactics. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;4:31–35. (In Russ).

19. Serov V. N. Prevention of maternal mortality. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;7–1:4–10. (In Russ).

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОВОДОРОДА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Попова И. Г.¹, Ситникова О. Г.¹, Назаров С. Б.¹, Кузьменко Г. Н.¹, Клычева М. М.¹, Харламова Н. В.¹, Фисюк Ю. А.¹, Абрамова И. В.²

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, ул. Победы, 20, Иваново, Россия;

²Кафедра лучевой, функциональной и клинической лабораторной диагностики Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Шереметевский проспект, 8, Иваново, Россия;

Для корреспонденции: Попова Ирина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и медицинской генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, e-mail: i_g_popova@mail.ru

For correspondence: Irina G. Popova, PhD, Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov, e-mail: i_g_popova@mail.ru

Information about authors:

Popova I. G., <http://orcid.org/0000-0003-1836-3523>

Sitnikova O. G., <http://orcid.org/0000-0003-2604-0724>

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>

Kharlamova N. V., <http://orcid.org/0000-0003-2867-1693>

Fisiuk Iu. A., <http://orcid.org/0000-0002-3720-4790>

Abramova I. V., <http://orcid.org/0000-0002-2813-9907>

РЕЗЮМЕ

Проведено определение концентрации сероводорода в смешанной пуповинной крови у 35 недоношенных и 25 доношенных детей. Выявлена взаимосвязь между концентрацией сероводорода в пуповинной крови и возможностью развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденного, что позволило разработать критерий прогнозирования внутрижелудочкового кровоизлияния. Установлено, что в пуповинной крови ребенка при значении сероводорода 35 мкмоль/л и более прогнозируют развитие внутрижелудочкового кровоизлияния с точностью 85,2 %.

Ключевые слова: пуповинная кровь; внутрижелудочковое кровоизлияние; новорожденные; сероводород.

THE STUDY OF CONTENT HYDROGEN SULFIDE IN CORD BLOOD FOR PREDICTION OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN THE NEWBORN INFANTS

Popova I. G.¹, Sitnikova O. G.¹, Nazarov S. B.¹, Kuzmenko G. N.¹, Klycheva M. M.¹, Kharlamova N. V.¹, Fisiuk Iu. A.¹, Abramova I. V.²

¹Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

SUMMARY

The concentration of hydrogen sulfide in 35 premature and 25 full-term children was determined in mixed umbilical cord blood. The interrelation between the concentration of hydrogen sulfide in the umbilical cord blood and the possibility of developing intraventricular hemorrhage in the newborn was revealed, which allowed us to develop a criterion for predicting intraventricular hemorrhage. It was found that in the umbilical cord blood of the child at the value of hydrogen sulfide 35 $\mu\text{mol/l}$ and more predict the development of intraventricular hemorrhage with an accuracy of 85,2 %.

Key words: umbilical cord blood; intraventricular hemorrhage; newborn infants; hydrogen sulfide.

В настоящее время поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных доминируют среди причин ранней заболеваемости, инвалидизации и смертности, причем наиболее тяжелым и частым поражением головного мозга являются нетравматические внутрижелудочковые

кровоизлияния (ВЖК). Они приводят к летальным исходам и развитию широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте [1].

Ранее прогнозировали ВЖК у недоношенных новорожденных путем биохимического исследования крови беременных, поступивших на госпи-

тализацию с угрозой преждевременных родов, в которой определяли концентрацию альфа-1 анти-трипсина, малонового диальдегида, нитритов, учитывали срок беременности, наличие или отсутствие фетоплацентарной недостаточности и рассчитывали дискриминантную функцию, что является более длительным и трудоемким [2].

В последние годы появляется все больше доказательств участия сигнальных молекул в регуляции ряда физиологических функций. Известно, что эндогенно генерируемый сероводород (H_2S) в нормальных условиях не накапливается и не оказывает токсического воздействия на клетку благодаря сбалансированному клеточному метаболизму этого газа [3]. Полагают, что H_2S – молекула, весьма способная к химическим реакциям, особенно с активными формами кислорода (АФК) и пероксинитритом ($ONOO^-$), тем самым он проявляет антиоксидантный эффект, но лишь в незначительных концентрациях. Выявлено, что в высоких концентрациях H_2S оказывает цитотоксическое действие на клетки [4]. Показана роль эндогенного сероводорода как регулятора кровяного давления, участия этого газа в воспалительных процессах, стимуляции ангиогенеза и возможность его использования для коррекции метаболических нарушений в легких и сердечно-сосудистой системе [5; 6]. Ряд экспериментальных данных указывает на то, что H_2S может участвовать в развитии различных нейродегенеративных заболеваний [7]. При ряде нейродегенеративных заболеваний отмечено снижение концентрации H_2S , а при болезни Дауна – его избыточный синтез в мозге [8]. Однако определение этого газа в крови у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях не проводилось. Мы предлагаем использовать определение сероводорода в пуповинной крови с целью прогнозирования ВЖК у новорожденного ребенка.

Целью работы является исследование содержания сероводорода в пуповинной крови новорожденных для прогнозирования развития ВЖК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Забор пуповинной крови проводился у рожениц, поступивших в акушерскую клинику ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Обследовано 60 новорожденных, из них 35 недоношенных детей, гестационный возраст которых составил от 30 до 35 недель, масса тела – от $2067,3 \pm 76,7$ г, и 25 доношенных детей, родившихся в сроке от 38 до 41 недели с массой тела $3380,2 \pm 57,2$ г. 47 детей были рождены путем кесарева сечения, 13 детей родились через естественные родовые пути. Показаниями к выполнению кесарева сечения были фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие вод, отслойка нормаль-

но расположенной плаценты. В смешанной пуповинной крови проводилось определение концентрации сероводорода методом Qu K., Chen C. P., Halliwell B. et al. (2006) [9].

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 (Statsoft) for Windows. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала ($ME[Q25; Q75]$). Сравнение средних величин в группах проводили с использованием критериев Kolmogorov – Smirnov, Mann – Whitney. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено исследование показателей H_2S в группах доношенных и недоношенных новорожденных детей. Результаты исследования показали, что среднее значение относительной величины медианы H_2S в пуповинной крови недоношенных новорожденных в целом в группе превышало на 22 % и составило 38 [29; 45] мкмоль/л, $p < 0,05$, по сравнению с доношенными детьми – 31 [25; 35] мкмоль/л. Аналогичные результаты описаны в работе авторов, которые также выявили увеличение сероводорода, свидетельствующее о дисфункции микроциркуляции у недоношенных новорожденных [10].

Индивидуальный анализ результатов показал, что у всех обследуемых детей в пуповинной крови встречались различные значения H_2S – от 13 мкмоль/л до 84 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных прослежена взаимосвязь между концентрацией сероводорода в пуповинной крови и возможностью развития ВЖК у новорожденного, что позволило разработать критерий прогнозирования ВЖК. Установлено, что в пуповинной крови ребенка при значении H_2S 35 мкмоль/л и более прогнозируют развитие ВЖК с точностью 85,2 %, чувствительностью 78,6 %, специфичностью 90,9 % («Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных», приоритетная справка № 2017144734 от 21.12.2017). Внедрение этого способа позволит своевременно провести лечебные мероприятия. Способ не требует значительных временных затрат, его можно использовать в практической работе врачей клинической лабораторной диагностики, реаниматологов, неонатологов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено увеличение концентрации H_2S в пуповинной крови недоношенных детей.
2. Установлено, что в пуповинной крови ребенка при значении сероводорода 35 мкмоль/л и

2018, том 21, № 2, вып. 2

более прогнозируют развитие ВЖК с точностью 85,2 %.

3. Можно утверждать, что сероводород является потенциальным прогностическим биомаркером развития ВЖК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подлевских Т. С., Попова И. В., Токарев А. Н., Беляков В. А. Факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний в неонатальном периоде. Детская больница. 2013;3:25–29.
2. Кузьменко Г. Н., Назаров С. Б., Попова И. Г., Ситникова О. Г., Васильева Н. В. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. Патент № 2303782. Изобретения. Полезные модели. 2007;21:16.
3. Ситдикова Г. Ф., Яковлев А. В., Зефирова А. Л. Газомедиаторы: от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(6):185–200.
4. Колесников С. И., Власов Б. Я., Колесникова Л. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):237–241. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318.
5. Zaichko N. V., Melnik A. V., Yoltukhivskyy M. M., Olhovskiy A. S., Palamarchuk I. V. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. Ukr. Biochem. J. 2014;86(5):5–25.
6. Lavu M., Bhushan S., Lefer D. J. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential. Clin. Sci. (Lond). 2011;120(6):219–229. doi: 10.1042/CS20100462.
7. Tan B. H., Wong P. T., Bian J. S. Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the central nervous system. Neurochem. Int. 2010;56(1):3–10. doi: 10.1016/j.neuint.2009.08.008.
8. Коцюба А. Е., Черток В. М. Иммуногистохимическое исследование H_2S -позитивных нейронов в некоторых структурах головного мозга человека при артериальной гипертензии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;112(1):54–59.
9. Qu K., Chen C. P., Halliwell B., Moore P. K., Wong P. T. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. Stroke. 2006;37(3):889–893. doi: 10.1161/01.STR.0000204184.34946.41.
10. Dyson R. M., Palliser H. K., Latter J. L.,

Chwatko G., Glowacki R., Wright I. M. A role for H_2S in the microcirculation of newborns: the major metabolite of H_2S (thiosulphate) is increased in preterm infants. PLoS One. 2014;9(8):e105085. doi: 10.1371/journal.pone.0105085.

REFERENCES

1. Podlevskikh T. S., Popova I. V., Tokarev A. N., Belyakov V. A. Risk factors of intraventricular hemorrhages in the neonatal period. Detskaya bol'nitsa. 2013;3:25–29. (In Russ).
2. Kuz'menko G. N., Nazarov S. B., Popova I. G., Sitnikova O. G., Vasil'eva N. V. Sposob prognozirovaniya vnutrizheludochkovykh krovoizliyanii u nedonoshennykh novorozhdennykh. Patent № 2303782. Izobreteniya. Poleznye modeli. 2007;21:16. (In Russ).
3. Sitdikova G. F., Yakovlev A. V., Zefirov A. L. Gasotransmitters: from the toxic effects to The regulation of cellular function and clinical application. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2014;13(6):185–200. (In Russ).
4. Kolesnikov S. I., Vlasov B. Ya., Kolesnikova L. I. Hydrogen as a Third Essential Gas Molecule in Living Tissues. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2015;70(2):237–241. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318. (In Russ).
5. Zaichko N. V., Melnik A. V., Yoltukhivskyy M. M., Olhovskiy A. S., Palamarchuk I. V. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. Ukr. Biochem. J. 2014;86(5):5–25.
6. Lavu M., Bhushan S., Lefer D. J. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential. Clin. Sci. (Lond). 2011;120(6):219–229. doi: 10.1042/CS20100462.
7. Tan B. H., Wong P. T., Bian J. S. Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the central nervous system. Neurochem. Int. 2010;56(1):3–10. doi: 10.1016/j.neuint.2009.08.008.
8. Kotsyuba A. E., Chertok V. M. Immunohistochemical study of H_2S -positive neurons in some brain structures of the people with arterial hypertension. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2012;112(1):54–59. (In Russ).
9. Qu K., Chen C. P., Halliwell B., Moore P. K., Wong P. T. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. Stroke. 2006;37(3):889–893. doi: 10.1161/01.STR.0000204184.34946.41.
10. Dyson R. M., Palliser H. K., Latter J. L.,

УДК 618.3-06

ФЕТОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ

Романовский А. Н.^{1,2}, Михайлов А. В.^{1,2,3}¹Санкт-Петербургское ГБУЗ «Родильный дом № 17», 192174, ул. Леснозаводская, 4/1, Санкт-Петербург, Россия;²Кафедра акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия;³Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, Россия;**Для корреспонденции:** Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», e-mail: artemrom@yandex.ru**For correspondence:** Artem N. Romanovsky, Doctor of the Maternity Department of Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, e-mail: artemrom@yandex.ru**Information about authors:****Romanovsky A. N.**, <http://orcid.org/0000-0001-7413-2645>**Mikhailov A. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-0343-8820>**РЕЗЮМЕ**

В настоящей статье исследована эффективность фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты в отношении улучшения перинатальных исходов монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, с целью выбора оптимальных подходов к тактике динамического наблюдения пациенток и их плодов в послеоперационном периоде и последующем течении беременности. Проведено проспективное исследование исходов беременности при монохориальных диамниотических двойнях, осложненных фето-фетальным трансфузионным синдромом, что явилось показанием для выполнения лазерной коагуляции анастомозов плаценты в период с 2008 по 2012 год у 30 пациенток. Средний срок родоразрешения среди всех беременных исследуемой группы после выполнения фетоскопической лазерной коагуляции составил $31,35 \pm 1,19$ недели, медиана составила 33,5. Анализ кривой выживаемости плодов выявил, что большинство плодов погибло в 1 день после операции, кумулятивная вероятность выживания на 1 день – 70 %, выживания на 7 день после операции – 63 %. В группах беременных с локализацией плаценты по передней и задней стенках матки в соответствии с точным двусторонним критерием Фишера не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости плодов, выживаемости одного и обоих плодов из двойни. Использование фетоскопической лазерной коагуляции эффективно в снижении частоты перинатальных потерь при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Результаты выживаемости плодов в течение 7 суток после фетоскопической лазерной коагуляции в нашем исследовании соответствовали данным литературы (выживание одного плода – 84,6 %, обоих плодов – 69,2 % операций). Накопление опыта хирурга в проведении фетоскопической лазерной коагуляции позволяет снизить продолжительность операции (от 120 до 50 минут) и соответственно риск ранних послеоперационных осложнений в отношении матери.

Ключевые слова: монохориальное многоплодие; фето-фетальный трансфузионный синдром; фетоскопическая лазерная коагуляция; гибель одного плода из двойни.

FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES IN MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCY, COMPLICATED BY TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Romanovsky A. N.^{1,2}, Mikhailov A. V.^{1,2,3}¹Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, Saint-Petersburg, Russia²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia**SUMMARY**

In this article efficacy of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in the improvement of perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancy, complicated by twin-to-twin transfusion syndrome has been investigated in order to select the optimal approaches to the dynamic management of patients and fetuses in the postoperative period and subsequent pregnancy. A prospective study of pregnancy outcomes was conducted with monochorionic diamniotic twins complicated by twin-to-twin transfusion syndrome, which was an indication for performing laser coagulation of placental anastomoses in the period from 2008 to 2012 in 30 patients. The average term of delivery among all pregnant women of the study group after the fetoscopic laser coagulation was $31,35 \pm 1,19$ weeks, the median was 33,5. Analysis of the fetal survival curve revealed that most of the fetuses died on the 1st

day after the operation, the cumulative probability of survival on day 1 was 70 %, survival at day 7 after surgery was 63 %. In groups of pregnant women with placental localization along the anterior and posterior walls of the uterus, according to the exact two-sided Fisher test, no statistically significant differences in the overall survival of the fetuses, the survival of one and both of the twins were found. The use of fetoscopic laser coagulation is effective in reducing the frequency of perinatal losses in twin-to-twin transfusion syndrome. The results of the fetal survival within 7 days after fetoscopic laser coagulation in our study corresponded to literature data (survival of one fetus – 84,6 %, both fetuses – 69,2 % of cases). Accumulation of the surgeon's experience in carrying out fetoscopic laser coagulation allows to reduce the duration of the operation (from 120 to 50 minutes) and, accordingly, the risk of early postoperative complications in relation to the mother.

Key words: monochorionic multiple pregnancy; twin-to-twin transfusion syndrome; fetoscopic laser coagulation; intrauterine single fetal death.

Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) развивается в 5–15 % монохориальных двоен [1; 2], то есть с частотой 1–3 случая на 10 000 всех беременностей в популяции. При консервативной тактике перинатальная смертность при ФФТС достигает 95 % [2], а неврологические нарушения, по данным разных авторов, встречаются среди 18–26 % выживших детей [3]. Большинство исследователей считают, что ФФТС развивается вследствие несбалансированного распределения фето-плацентарного объема крови между плодами по васкулярным анастомозам общей плаценты [2]. В настоящее время основным методом лечения при II–IV стадии ФФТС при сроке 16–26 недель беременности является фетоскопическая лазерная коагуляция (ФЛК) сосудистых анастомозов плаценты, предложенная J. De Lia и соавт. в 1990 году [4–8].

Цель исследования – исследовать эффективность ФЛК анастомозов плаценты в отношении улучшения перинатальных исходов монохориальной многоплодной беременности, осложненной ФФТС, и определить оптимальные подходы к тактике динамического наблюдения пациенток и их плодов в послеоперационном периоде и последующем течении беременности.

Задачи исследования – оценить возможность использования фетоскопической лазерной коагуляции в предотвращении перинатальных потерь при фето-фетальном трансфузионном синдроме и влияние локализации плаценты при проведении фетоскопической лазерной коагуляции на исходы беременности, определить влияние накопления опыта хирурга в проведении ФЛК на продолжительность вмешательства и перинатальные исходы беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование исходов беременности при монохориальных диамиотических двойнях, осложненных ФФТС, что явилось показанием для выполнения ФЛК анастомозов плаценты в период с 2008 по 2012 год у 30 пациенток, находившихся под наблюдением в амбулаторно-консультативном отделении Санкт-Петербургского ГБУЗ «Родильный дом № 17». При постановке диагноза определение стадии ФФТС

осуществлялось в соответствии с классификацией Quintero, предложенной в 1999 году.

Критериями включения в исследование служили наличие монохориальной диамиотической двойни, осложненной ФФТС I–IV стадии по Quintero, при сроке беременности менее 26 недель. Критериями исключения являлись гибель одного или обоих плодов (V стадия по Quintero), преждевременное излитие околоплодных вод и выявление анатомических аномалий развития плодов.

Фетоскопическую селективную лазерную коагуляцию анастомозов плаценты выполняли в условиях длительной эпидуральной аналгезии. Операцию проводили на фоне профилактического периперационного токолиза с использованием внутривенного введения 20 мкг гинипрала в 50 мл физиологического раствора со скоростью 11,5 мл/час. Под ультразвуковым контролем через переднюю брюшную стенку вне зоны прикрепления плаценты при её локализации по задней стенке матки в амниотическую полость плода-реципиента вводили прямой операционный тубус с двумя отдельными каналами для 1 мм фетоскопа и 0,6 мм Nd:YAG диодного лазера. При локализации плаценты по передней стенке матки использовался изогнутый операционный тубус и гибкий фетоскоп того же диаметра. В двух случаях перед ФЛК для улучшения визуализации проводили амниоинфузию теплого физиологического раствора. Артерио-венозные анастомозы на плодовой поверхности плаценты выявляли визуально и коагулировали с использованием энергии лазерного излучения 40–60 кДж. После проведения ФЛК всех выявленных артерио-венозных анастомозов плаценты, соединявших системы циркуляции плодов, под ультразвуковым контролем проводили амниоредукцию – вакуумную аспирацию избыточного количества околоплодных вод через операционный тубус до достижения нормальных показателей амниотического индекса (максимальный вертикальный карман – 40–60 мм). Учитывая длительность внутриутробного вмешательства, после операции назначали антибиотикотерапию кларитромицином перорально в дозе 250 мг в день коротким 5-ти дневным курсом. Все пациентки в течение пяти дней послеоперационного периода находились в стационаре.

В дальнейшем пациенток наблюдали амбулаторно с интервалом 1–2 недели с обязательным проведением ультразвукового и доплерометрического исследования гемодинамики в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке плодов. При выявлении признаков ухудшения состояния плодов или угрожающих преждевременных родов проводили антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома плодов с применением 4 внутримышечных инъекций 6 мг дексаметазона с интервалом 12 часов в суммарной дозе 24 мг. Проведение ФЛК не являлось показанием для родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Для описания разных значений категориальных данных рассчитывались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). При статистической обработке для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описывались при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялись коэффициенты корреляции, оценивающие меру линейной зависимости между признаками. Выживаемость плодов после проведения операции ФЛК описывалась и исследовалась при помощи кривых дожития методом Каплана – Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

4 пациентки с ФФТС были исключены из исследования вследствие развития интраоперационных осложнений, которые препятствовали выполнению ФЛК плацентарных анастомозов. У одной пациентки (3,33 %) ввиду выраженного многоводия (амниотический индекс – 469 мм) в качестве предоперационной подготовки была выполнена амниоредукция, которая осложнилась внутрибрюшным излитием околоплодных вод с формированием маловодия у плода реципиента, что в течение суток привело к самопроизвольному прерыванию беременности при сроке 19 недель и 6 дней. В 3 случаях (10 %) вследствие резкого ухудшения визуализации в амниотической полости в связи с развитием незначительного по объему кровотечения из стенки матки в области введения фетоскопического операционного тубуса или при

ранении сосудов плаценты выполнение ФЛК явилось технически невозможным. Кроме описанных выше не было выявлено других интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в отношении здоровья матери, в том числе и инфекционного генеза, что подтверждает безопасность ФЛК анастомозов плаценты. Таким образом, из включенных в исследование 30 пациенток, у 26 (86,7 %) пациенток операция ФЛК была выполнена и у 4 (13,3 %) – ФЛК выполнить не удалось.

Средний возраст пациенток в группе исследования составил $28,07 \pm 0,67$ лет, в группе выполненной ФЛК (0) – $28,15 \pm 0,75$ лет и в группе не выполненной ФЛК (1) – $27,5 \pm 1,55$ лет. В группу исследования вошли 21 (70,0 %) первородящая и 9 (30,0 %) повторнородящих пациенток. Срок постановки диагноза «фето-фетальный трансфузионный синдром» в общей группе исследования составил 20 (19; 22) недель, в группе выполненной ФЛК – 20 (20; 22) недель и в группе не выполненной ФЛК – 19 (18,5; 20) недель. Таким образом, статистических различий в возрасте, паритете, сроке установления диагноза и принятия решения об операции выявлено не было. При оценке локализации плаценты у 11 (36,67 %) пациенток было выявлено расположение по передней стенке, у 19 (63,33 %) – по задней стенке матки, группы по этому признаку значимо не различались ($p=0,27$).

В группе исследования на момент постановки диагноза «фето-фетальный трансфузионный синдром» 5 (16,67 %) пациенток имели 1 стадию, 12 (40,00 %) пациенток – 2 стадию, 10 (33,33 %) пациенток – 3 стадию, 3 (10 %) пациентки – 4 стадию. Распределение пациенток по стадиям ФФТС в соответствии с классификацией Quintero на момент обращения – группы по этому признаку значимо не различались ($p=0,12$).

Срок выполнения операции ФЛК в целом составил 20,5 (20; 22) недель, в группе 0 – 20 (21; 23) недель и в группе 1 – 19,5 (19; 21) недель. Срок беременности при родоразрешении в целом составил 32 (24; 37) недели, в группе проведенной ФЛК – 33,5 (24; 37), в группе не выполненной ФЛК – 20 (19,5; 20,5) недель. В группе не выполненной ФЛК вследствие интраоперационных осложнений (излития вод или развития кровотечения, нарушающего визуализацию) вскоре после попытки выполнения вмешательства была зарегистрирована антенатальная гибель плодов во всех случаях, что объясняет выраженные различия в сроках родоразрешения этих двух подгрупп.

У 26 пациенток была выполнена ФЛК артерио-венозных анастомозов плаценты при среднем сроке беременности 22 недели и 1 день (18–25 недель). В среднем в ходе операции было коагулировано $9,27 \pm 0,76$ анастомозов. Средняя продолжитель-

ность операции составила 90 (75; 120) минут. В группе исследования средняя длина шейки матки при трансвагинальном исследовании перед выполнением ФЛК составила $33,85 \pm 1,7$ мм, и не было выявлено ни одной пациентки с наличием истмико-цервикальной недостаточности.

Оценка ближайших результатов лечения ФФТС проводилась на основании показателя выживаемости плодов после проведения внутриматочной операции, а также показателей среднего срока родоразрешения.

В течение семи суток у 17 (65,38 %) пациенток не было отмечено антенатальных потерь, у 4 (15,38 %) зарегистрирована гибель одного плода из двойни, у 5 (19,23 %) – обоих плодов. Значимой зависимости количества погибших плодов и локализации плаценты не было обнаружено ($p=0,58$). Также не обнаружено значимых зависимостей между количеством погибших плодов и возрастом пациентки, сроком обращения и операции, стадией ФФТС, количеством коагулированных анастомозов.

Для исследования распределения частоты антенатальной гибели плодов, не связанной с ранними преждевременными родами, относительно суток, прошедших после ФЛК, была построена кривая дожития с помощью метода Каплана – Майера. Медиана дожития – 1 день. Анализ кривой показывает, что большинство плодов погибало в 1-й день после операции, кумулятивная вероятность выживания на 1-й день – 70 %, выживания на 7-й день после операции – 63 %.

В случаях антенатальной гибели одного плода из двойни у 3 пациенток (75 %) погиб реципиент, у 1 пациентки (25 %) – донор. Всего у 80,76 % пациенток в течение семи суток после ФЛК выжил хотя бы один плод из двойни, у 66,38 % – выжили оба плода.

Средний срок родоразрешения среди всех беременных исследуемой группы после выполнения ФЛК составил $31,35 \pm 1,19$ недели, медиана составила 33,5 (20; 37) что существенно отличается от литературных данных о средней продолжительности беременности при отсутствии корректирующих вмешательств. Распределение срока родоразрешения по количеству пациенток является полимодальным. Первый пик соответствует сроку 23 недели и характеризует срок родоразрешения пациенток с антенатальной гибелью одного или обоих плодов из двойни в течение семи дней с момента выполнения операции ФЛК и связан в основном с искусственным прерыванием беременности при гибели обоих плодов из двойни. Второй пик при сроке беременности 37 недель позволяет сделать заключение, что в результате проведения ФЛК у 7 пациенток (26,92 %) удалось добиться родоразрешения в доношенном сроке беременности.

Средний вес живорожденных плодов составил $1894,22 \pm 117,56$ г при средней оценке по шкале Апгар на первой минуте – 7 баллов, на пятой минуте – 7,4 балла. Средний вес плода-донора составил $1754,33 \pm 186,66$ г, плода-реципиента – $2017,65 \pm 146,52$ г.

При анализе медиан срока родоразрешения в зависимости от стадии ФФТС обращало внимание, что этот показатель статистически не отличался при начальных стадиях (I–III), с резким снижением при IV стадии ФФТС.

При сравнении указанных выше показателей эффективности ФЛК анастомозов плаценты при ее передней и задней локализации были выявлены следующие результаты. Не обнаружено значимых корреляционных связей между количеством коагулированных анастомозов и возрастом пациентки, сроком обращения и сроком операции, количеством погибших плодов.

Не обнаружено значимых корреляционных связей между сроком родоразрешения и возрастом пациентки, сроком обращения и сроком операции, стадией ФФТС. В общей группе не обнаружено зависимости между сроком родоразрешения и локализацией плаценты ($p=0,89$). В подгруппе пациенток, у которых операция была успешной и не умер ни один плод, также не обнаружено зависимости между сроком родоразрешения и локализацией плаценты ($p=0,89$). Обнаружена значимая зависимость между длительностью операции и локализацией плаценты ($p=0,001$). В подгруппе с передней локализацией плаценты медианная продолжительность операции составляла 120 (120; 120) минут, в подгруппе с задней локализацией – 90 (60; 105).

При локализации плаценты по задней стенке матки средний срок родоразрешения составил $32,33 \pm 6,36$ недель. Показатели выживаемости составили – для обоих плодов 73,33 %, для хотя бы одного плода – 86,6 %. Средняя продолжительность операции в этой группе была – $86 \pm 5,67$ минут. При анализе показателей по шкале Апгар средняя оценка на первой минуте составила у донора и реципиента – 7,1 и 7 баллов соответственно, на пятой минуте – 7,5 и 7,6 соответственно. Средний вес плодов на момент родоразрешения составил $1807,4 \pm 204,4$ г. При локализации плаценты по передней стенке матки средний срок родоразрешения составил $30,0 \pm 1,96$ недель. Показатели выживаемости составили для обоих плодов 45,5 %, для хотя бы одного плода – 63,6 %. Средняя продолжительность операции в этой группе была – $113,63 \pm 6,36$ минут. При анализе показателей по шкале Апгар средняя оценка на первой минуте составила у донора и реципиента – 6,8 и 7 баллов соответственно, на пятой минуте – 7 и 7 соответственно. Средний вес плодов на момент родоразрешения составил $2084 \pm 167,94$ г.

В группах беременных с локализацией плаценты по передней и задней стенках матки в соответствии с точным двусторонним критерием Фишера не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости плодов, выживаемости одного и обоих плодов из двойни.

Обнаружена значимая обратная сильная корреляция между годом операции и ее продолжительностью ($R_s = -0,81$, $p = 0,000076$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе случаев гибели плодов после проведенной ФЛК анастомозов плаценты обращает на себя внимание факт отсутствия корреляции между стадией ФФТС на этапе выполнения вмешательства и показателями послеоперационной выживаемости. Соответственно, данное наблюдение позволяет сделать вывод о том, что стадия ФФТС не должна быть поводом для отказа от коррекции с использованием ФЛК анастомозов плаценты.

Полученные данные относительно срока родоразрешения позволяют утверждать, что коррекция ФФТС с помощью ФЛК плацентарных анастомозов позволяет обеспечить пролонгирование беременности и улучшение перинатальных исходов за счет достижения плодами определенной степени морфофункциональной зрелости.

Несмотря на то, что, по данным литературы, локализация плаценты не на задней стенке матки является фактором, неблагоприятно влияющим на исход беременности, это не подтверждается данными проведенного исследования. Вероятным объяснением этого обстоятельства является преодоление технических трудностей путем применения изогнутого фетоскопического тубуса и тщательного выбора места его введения в амниотическую полость, что позволяет улучшить доступ для выявления и коагуляции сосудистых анастомозов на поверхности плаценты.

По данным литературы, продолжительность операции является одним из факторов, увеличивающих риск родоразрешения в течение 21 дня с момента выполнения ФЛК [4; 7]. Большая длительность оперативного внутриматочного вмешательства повышает риск возникновения спонтанной сократительной маточной активности, преждевременного излития околоплодных вод и, как следствие этого, преждевременных родов. Кроме того, затруднения визуализации анастомозов могут приводить к неполной их коагуляции, что повышает риски рецидивирования ФФТС и гибели второго плода при гибели одного плода из двойни в результате острого шунтирования крови в его систему гемодикуляции. Однако накопление опыта оператора при выполнении ФЛК позволяет снизить продолжительность оперативного вмешательства

[9; 10], что подтверждается данными проведенного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Использование фетоскопической лазерной коагуляции эффективно в снижении частоты перинатальных потерь при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Результаты выживаемости плодов в течение семи суток после ФЛК в нашем исследовании соответствовали данным литературы (выживание одного плода – 84,6 %, обоих плодов – 69,2 % операций).

2. Локализация плаценты по передней стенке матки при проведении фетоскопической лазерной коагуляции не ухудшает перинатальные исходы беременности, статистически значимо не влияя на срок родоразрешения.

3. Накопление опыта хирурга в проведении ФЛК позволяет снизить продолжительность операции (от 120 до 50 минут) и, соответственно, риск ранних послеоперационных осложнений в отношении матери.

4. Пациентки в послеоперационном периоде после выполнения ФЛК требуют тщательного динамического наблюдения в специализированных центрах до момента родоразрешения.

5. Выполнение ФЛК на I–III стадии ФФТС увеличивает средний срок родоразрешения до 33,5 недель и, соответственно, улучшает перинатальные исходы.

6. Таким образом, необходимо эффективное амбулаторное наблюдение пациенток с монохориальной многоплодной беременностью с момента ее установления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Спонсирование: при подготовке статьи не использовались дополнительные источники финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diehl W., Diemert A., Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014;28(2):227–238. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001.
2. Fisk N. M., Duncombe G. J., Sullivan M. H. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2009;30(5):379–390. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.005.
3. Lopriore E., Oepkes D., Walther F. J. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *Early Hum. Dev.* 2011;87(9):595–599. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.006.
4. Chmait R. H., Korst L. M., Llanes A., Mullin P., Lee R. H., Ouzounian J. G. Perioperative characteristics

2018, том 21, № 2, вып. 2

associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(3):264.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.025.

5. Михайлов А. В., Романовский А. Н., Каштанова Т. А., Новикова А. В., Шлыкова А. В., Потанин С. А., Кузнецов А. А. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016;3(55):47–50.

6. Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкова А. В., Кузнецов А. А., Каштанова Т. А., Новикова А. В., Потанин С. А. Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Таврический медико-биологический вестник.* 2016;19(2):167–171.

7. Овсянников Ф. А., Романовский А. Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома. *Трансляционная медицина.* 2017;4(4):36–42.

8. Chalouhi G. E., Marangoni M. A., Ville Y. Therapy. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome.* 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:121–129.

9. Oepkes D., Slaghekke F., Lopriore E. Monitoring of Disease. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome.* 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:142–152.

10. Khalek N., Johnson M. P., Bebbington M.W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(1):18–23. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.004.

REFERENCES

1. Diehl W., Diemert A., Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014;28(2):227–238. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001.

2. Fisk N. M., Duncombe G. J., Sullivan M. H.

The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2009;30(5):379–390. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.005.

3. Lopriore E., Oepkes D., Walther F. J. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *Early Hum. Dev.* 2011;87(9):595–599. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.006.

4. Chmait R. H., Korst L. M., Llanes A., Mullin P., Lee R. H., Ouzounian J. G. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(3):264.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.025.

5. Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Kashtanova T. A., Novikova A. V., Shlykova A. V., Potanin S. A., Kuznetsov A. A. Experience of placental vascular anastomoses laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2016;3(55):47–50. (In Russ).

6. Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Shlykova A. V., Kuznetsov A. A., Kashtanova T. A., Novikova A. V., Potanin S. A. Laser coagulation of vascular placental anastomoses in twin-to-twin-transfusion syndrome. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2016;19(2):167–171. (In Russ).

7. Ovsyannikov F. A., Romanovsky A. N. Current treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Translyatsionnaya meditsina.* 2017;4(4):36–42. (In Russ).

8. Chalouhi G. E., Marangoni M. A., Ville Y. Therapy. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome.* 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:121–129.

9. Oepkes D., Slaghekke F., Lopriore E. Monitoring of Disease. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome.* 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:142–152.

10. Khalek N., Johnson M. P., Bebbington M.W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(1):18–23. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.004.

УДК 618.39-079.7

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕРВИКОМЕТРИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Садыкова Г. К.*Кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия;***Для корреспонденции:** Садыкова Гульнара Камильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru**For correspondence:** Gulnara K. Sadykova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru**Information about author:****Sadykova G. K.**, <https://orcid.org/0000-0003-1868-8336>**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – оценить эффективность мероприятий по профилактике преждевременных родов в группе риска, которая формируется на основании определения факторов риска и результатов цервикометрии в первом триместре беременности.

В исследование было включено 183 беременных группы высокого риска, выявленных с учетом факторов риска и результатов цервикометрии в первом триместре.

Включение цервикометрии в протокол ультразвукового исследования в первом триместре значительно повысит эффективность выявления беременных группы высокого риска по преждевременным родам.

Комплексный подход с учетом данных анамнеза, факторов риска и проводимой цервикометрии в I триместре позволяет с ранних сроков определить беременных группы риска по преждевременным родам и провести своевременную и эффективную профилактику.

Ключевые слова: беременность; преждевременные роды; ультразвуковая диагностика; цервикометрия; микронизированный прогестерон.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF CERVICOMETRY IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Sadykova G. K.*Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia***SUMMARY**

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of measures for the prevention of preterm birth in a risk group, which is formed on the basis of the definition of risk factors and the results of cervicometry in the first trimester of pregnancy.

The study included 183 pregnant high-risk groups identified with risk factors and cervicometry results in the first trimester.

The inclusion of cervicometry in the protocol of ultrasound in the first trimester will significantly improve the detection of pregnant high-risk groups for premature birth.

An integrated approach, taking into account the history, risk factors and cervicometry conducted in the first trimester, allows early detection of pregnant at-risk groups for premature birth and timely and effective prevention.

Key words: pregnancy; preterm birth; ultrasound diagnostics; cervicometry; micronized progesterone.

Репродуктивные потери, то есть потери во время воспроизводства населения, являются критериями оценки эффективности репродуктивно-демографического развития и индикатором социально-экономического благополучия нации. Оценка исходов беременности крайне актуальна, поскольку характеризует, во-первых, репродуктивное здоровье женщин; во-вторых, работу службы охраны здоровья матери и ребенка; в-третьих, репродуктивные потери неразрывно связаны со здоровьем детей, а значит, влияют на здоровье популяции [1; 2]. Преждевременные роды (ПР) вносят весомый вклад в структуру репродуктивных потерь. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно до

15 миллионов детей рождаются раньше срока доношенной беременности, а четверть из них умирает из-за осложнений, связанных с ПР [3; 4]. Частота ПР в Пермском крае не имеет тенденции к снижению и в 2016 году составила 6,4 % от общего количества родов. Также относительно стабильным остается показатель потери беременности в сроке 22–27 недель гестации, а это наиболее критические сроки для рождения ребенка, в 2016 году этот показатель составил 0,5 % [5].

На сегодняшний день на территории Российской Федерации успешно реализуется клинический протокол по преждевременным родам [6], согласно которому к достоверным методам диагностики

преждевременных родов относят количественное определение фибронектина в цервикальной слизи, а также трансвагинальную цервикометрию. Возможность определения первого способа в настоящее время крайне ограничена, данный диагностический тест информативен только после 22 недель гестации [7]. В отношении цервикометрии доказано, что риск ПР обратно пропорционален длине цервикального канала, а при длине шейки матки 15 мм и менее риск ПР возрастает экспоненциально [8–10]. Доказанным методом ранжирования беременных в группу риска по ПР является консультирование и анкетирование женщин на раннем сроке гестации по факторам риска, а в сочетании с измерением длины цервикального канала позволяет совершенствовать этот процесс [11; 12].

Цель исследования – оценить эффективность мероприятий по профилактике преждевременных родов в группе риска, которая формируется на основании результатов цервикометрии в первом триместре беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В результате проспективного исследования были изучены исходы беременности 870 женщин с факторами риска ПР. Помимо обследования, регламентированного приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 года №572-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», у всех беременных в первом триместре при комплексном скрининге первого триместра была проведена цервикометрия трансвагинальным доступом. Все специалисты Центра имеют сертификат фонда фетальной медицины (Fetal Medicine Foundation – FMF) с его ежегодным подтверждением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2013 году в Перми разработана и внедрена в практику система пренатальной диагностики первого триместра. Проведена централизация ультразвукового и биохимического скрининга на базе Центра пренатальной диагностики и планирования семьи при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, что позволило расширить рамки ультразвукового скрининга и внедрить работу по профилактике акушерских осложнений, в том числе ПР. На этапе первичного приема врачом акушером-гинекологом выполняется консультирование и анкетирование беременных на раннем сроке гестации с целью выявления факторов риска ПР. Дополнительным методом ранжирования пациенток является измерение длины цервикального канала трансвагинальным доступом.

В результате проведенной цервикометрии у 870 беременных группы риска по ПР средняя длина шейки матки составила $34 \pm 4,5$ мм, укорочение шейки менее 30 мм зарегистрировано у 183 человек (22,4%): I группа – 163 беременных, у которых длина шейки варьировала от 29 до 26 мм (средняя длина – 27 мм); II группа – 20 беременных – с длиной шейки 25 мм и менее (средняя длина – 23 мм, минимальная – 11 мм). Сравнительный анализ факторов риска (табл. 1) показал, что группы имели достоверное различие только по одному фактору – наличию в анамнезе ПР или поздних самопроизвольных выкидышей. Представленные результаты говорят о необходимости включения цервикометрии в скрининг первого триместра.

Следующим и не менее важным звеном комплексного скрининга является консультирование пациенток по результатам исследований. С этой целью был организован специализированный прием беременных группы риска по ПР, задачами которого являлись индивидуальная оценка риска и составление программы профилактических мероприятий.

Основой профилактики ПР на сегодняшний день является применение препаратов прогестерона в течение беременности до 34 недель [2]. Согласно клиническому протоколу, рекомендовано назначение микронизированного прогестерона 100–200 мг/сутки вагинально. В I группе тактика ведения заключалась в применении микронизированного прогестерона в дозировке 200 мг/сутки. Контрольная цервикометрия, проведенная в сроке 18–21 неделя, выявила в 29 случаях (17,8 %) укорочение шейки матки до 25–23 мм. Эффективность проводимых профилактических мероприятий оценивалась по двум критериям: доношенная беременность и отсутствие перинатальных потерь. Срочными родами в этой группе закончилось 140 беременностей (85,9 %), преждевременными родами – 23 (14,1 %): 28–33 недели – 5 (3,1 %) случаев; 34–36 недель – 18 случаев (11 %). Случаев перинатальных потерь не зарегистрировано.

Пациенткам II группы микронизированный прогестерон назначали по 400 мг/сутки вагинально. Контрольная цервикометрия проводилась через 7 дней и в сроке 16 и 18 недель гестации. В зависимости от результатов проводилась корректировка дозы с постепенным снижением до профилактической. Исходы беременностей у женщин II группы являются менее позитивными. ПР произошли у 6 пациенток (30 %), у 1 (5 %) – поздний самопроизвольный выкидыш в сроке 20 недель (длина шейки матки в первом триместре – 18 мм). Очень ранние преждевременные роды в сроке 25 недель произошли у 1 (5 %) пациентки (при исходной длине шейки матки 22 мм), роды в сроке 28–33 недели – у 2 женщин (10 %) и в сроке 34–36 недель – в 3 случаях (15 %).

Таблица 1

Сравнение факторов риска преждевременных родов в исследуемых группах

Показатель	I группа – 163 беременных (длина шейки матки 26–29 мм)	II группа – 20 беременных (длина шейки матки ≤25 мм)	Критерий χ^2	p
Первобеременные	52 (32 %)	2 (10 %)	1,798	p>0,05
Избыток массы тела (индекс массы тела (ИМТ)=25–30)	27 (16,5 %)	2 (10 %)	0,111	p>0,05
Возраст старше 35 лет*	25 (15,3 %)	2 (10 %)	0,045	p>0,05
Курение во время беременности	17 (10,4 %)	2 (10 %)	0,111	p>0,05
Самопроизвольное прерывание беременности до 16 недель	18 (11 %)	3 (15 %)	0,116	p>0,05
Два и более выскабливания полости матки	29 (17,8 %)	5 (25 %)	0,116	p>0,05
Эпизоды кровотечений в I триместре	13 (7,9 %)	1 (5 %)	0,0001	p>0,05
Ожирение (ИМТ>30)	18 (11 %)	2 (10 %)	0,063	p>0,05
Дефицит массы тела (ИМТ<18,5)	10 (6,1 %)	3 (15 %)	0,755	p>0,05
Преждевременные роды/поздний самопроизвольный выкидыш	3 (1,8 %)	3 (15 %)	5,044	p=0,025
Прерывание беременности по медицинским показаниям	0	0	-	-
Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий	2 (1,2 %)	0	0,422	p>0,05

Примечание: * – беременных младше 18 лет в группах не было.

Таблица 2

Исходы беременностей в исследуемых группах

Показатель	186 беременных группы риска по ПР	I группа (163 беременных)	II группа (20 беременных)
Поздний самопроизвольный выкидыш	1 (0,5 %)	0	1 (5 %)
Преждевременные роды	29 (15,6 %)	23 (14,1%)	6 (30 %)
Случаи перинатальных потерь	2 (1 %)	0	2 (10 %)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты соотносятся с данными ведущих мировых исследований, посвященных профилактике ПР. Так, Куррос Н. Nicolaides и соавторы (2006) в результате наблюдения 10870 беременных пришли к выводу, что в 55 % случаев благодаря цервикометрии в 12–14 недель можно спрогнозировать ПР до 34 недель при ложно-положительном результате в 10 %. При этом оценить риск ПР в сроке 34–36 недель гестации возможно только в 20 %. При этом из исследования были исключены беременные, принимавшие препараты прогестерона, а также женщины со швом на шейке матки [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внедрение стратегии определения факторов риска ПР в сочетании с трансвагинальной цервикометрией в первом триместре беременности позволяет значимо расширить группу риска, которая требует назначения гестагенов, что повысит эффективность профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование отсутствует/ Funding absent.

ЛИТЕРАТУРА

- Олина А. А., Садыкова Г. К., Галинова И. В. Структура репродуктивных потерь. Пермский медицинский журнал. 2017;34(6):59–66. doi: 10.17816/pmj34659%66.
- Байбарина Е. Н., Шувалова М. П., Сорокина З. Х., Ленюшкина А. А., Цымлякова Л. М. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения. Акушерство и гинекология. 2011;6:4–8.
- Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Всемирная организация здравоохранения. Преждевременные роды. Информационный бюллетень. Февраль 2018. Доступно по: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Ссылка активна на 27.02.2018.
- Олина А. А., Буничева Н. В., Садыкова Г. К. Взгляд акушера-гинеколога на демографическую ситуацию в Пермском крае. Здоровье семьи – 21 век. 2015;1:101–115.
- Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2013 г. № 15–4/10/2–9480. М.; 2013. Доступно по: http://kurskzdrav.ru/files/kr2016/akyshersto_i_ginekologiya/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%8B.pdf. Ссылка активна на 20.02.2018.
- Dutta D., Norman J. E. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. Arch. Gynecol. Obstet. 2011;284(3):559–565. doi: 10.1007/s00404-010-1712-x.
- Heath V. C., Southall T. R., Souka A. P., Elisseou A., Nicolaides K. H. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1998;12(5):312–317. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x.
- To M. S., Skentou C. A., Royston P., Yu C. K., Nicolaides K. H. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006;27(4):362–367. doi: 10.1002/uog.2773.
- Celik E., To M., Gajewska K., Smith G. C., Nicolaides K. H. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008;31(5):549–554. doi: 10.1002/uog.5333.
- Падруль М. М., Олина А. А., Кляусова Е. Г.,

Садыкова Г. К. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности. *Акушерство и гинекология*. 2015;10:107–111.

12. Greco E., Gupta R., Syngelaki A., Poon L. C., Nicolaides K. H. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn. Ther.* 2012;31(3):154–161. doi: 10.1159/000335686.

REFERENCES

1. Olina A. A., Sadykova G. K., Galinova I. V. Structure of reproductive losses. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2017;34(6):59–66. doi: 10.17816/pmj34659%66. (In Russ).

2. Baibarina E. N., Shuvalova M. P., Sorokina Z. Kh., Lenyushkina A. A., Tsymlyakova L. M. Transition of the Russian Federation to the international birth registration criteria: a health administrator's opinion. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;6:4–8. (In Russ).

3. Sidel'nikova V. M., Antonov A. G. *Prezhdevremennye rody. Nedonoshennyyi rebenok: rukovodstvo dlya vrachei*. M.: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ).

4. World Health Organization. Preterm birth. Fact sheets. February 2018. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Accessed February 27, 2018.

5. Olina A. A., Bunicheva N. V., Sadykova G. K. View of an obstetrician-gynecologist at the demographic situation in Perm region. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*. 2015;1:101–115. (In Russ).

6. *Prezhdevremennye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 17.12.2013 g. № 15–4/10/2–9480*. M.; 2013. Dostupno po: http://kurskzdrav.ru/files/kr2016/akyshersto_i_ginekologiya/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%B2%

[D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%80%D0%BE%D0%B4%D1%8B.pdf](#). Ssylka aktivna na 20.02.2018. (In Russ).

7. Dutta D., Norman J. E. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011;284(3):559–565. doi: 10.1007/s00404-010-1712-x.

8. Heath V. C., Southall T. R., Souka A. P., Elisseou A., Nicolaides K. H. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998;12(5):312–317. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x.

9. To M. S., Skentou C. A., Royston P., Yu C. K., Nicolaides K. H. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27(4):362–367. doi: 10.1002/uog.2773.

10. Celik E., To M., Gajewska K., Smith G. C., Nicolaides K. H. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008;31(5):549–554. doi: 10.1002/uog.5333.

11. Padrul M. M., Olina A. A., Klyausova E. G., Sadykova G. K. Prevention of preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;10:107–111. (In Russ).

12. Greco E., Gupta R., Syngelaki A., Poon L. C., Nicolaides K. H. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn. Ther.* 2012;31(3):154–161. doi: 10.1159/000335686.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Самсонова Т. В., Николаева С. В., Назаров С. Б.

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

Nikolaeva S. V., <http://orcid.org/0000-0002-7092-3236>

Nazarov S. B., <http://orcid.org/0000-0003-1545-7655>

РЕЗЮМЕ

В структуре детской инвалидности в нашей стране преобладают болезни нервной системы, среди которых наибольший удельный вес имеют детский церебральный паралич (ДЦП) и другие паралитические синдромы. Ранняя диагностика ДЦП и его своевременная адекватная коррекция имеют решающее значение для минимизации инвалидизирующих последствий. Обследовано 130 детей 3–6 месяцев жизни, из которых 114 имели последствия перинатального поражения центральной нервной системы средней и тяжелой степеней в виде нарушения моторного развития с его компенсацией к году жизни ($n=91$) или с исходом в детский церебральный паралич ($n=23$) и 16 детей – без неврологической патологии. Всем детям проводилось неврологическое обследование и компьютерная стабилметрия по ранее предложенной нами методике. В результате исследования выявлены особенности показателей компьютерной стабилметрии у детей в возрасте 3–6 месяцев с установленным впоследствии ДЦП и разработаны стабилметрические критерии его прогнозирования.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; прогнозирование; нарушение моторного развития; перинатальное поражение центральной нервной системы.

PREDICTION OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN IN THEIR FIRST YEAR OF LIFE

Samsonova T. V., Nikolaeva S. V., Nazarov S. B.

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

SUMMARY

Diseases of the nervous system prevail in the structure of childhood disability in our country, of which the largest share is infantile cerebral palsy (ICP) and other paralytic syndromes. Early diagnosis of cerebral palsy and its timely adequate correction are essential to minimize disabling effects. We examined 130 children at the age of 3–6 months of life, and 114 children from that group had the effects of perinatal injury of central nervous system moderate or severe degree in the form of developmental disorder of motor function with its compensation by the end of the first year of life ($n=91$) and with outcome in cerebral palsy ($n=23$) and 16 – without neurological disorder. All children underwent a neurological examination and computer stabilometry according to the technique we proposed: in the prone position with the support of the forearm or palm. As a result of the study, the special characteristics of the computer stabilometry indicators in children 3–6 months of life with the diagnosis of infantile cerebral palsy were established and the stabilometric criteria for its prediction have been developed.

Key words: cerebral palsy; prediction; developmental disorders of motor function; perinatal central nervous system injury.

В нашей стране среди причин инвалидности у детей преобладают болезни нервной системы (19,5 %), среди которых наибольший удельный вес (57 %) имеют детский церебральный паралич (ДЦП) и другие паралитические синдромы [1; 2]. Это определяет актуальность и высокую социальную значимость данной проблемы [3; 4]. В большинстве случаев при ДЦП на ранних этапах развития не отмечается специфических клинических симптомов, чем обусловлена его поздняя диагностика [4]. Ранняя диагностика детского

церебрального паралича и его своевременная адекватная коррекция имеют решающее значение для повышения нейропластичности, минимизации инвалидизирующих последствий и облегчения ухода за ребенком [5–8]. Формирование ДЦП у детей происходит на первом году жизни, когда нарушается формирование двигательных функций [9]. Это в комплексе с патологическими позотоническими рефлексам нарушает формирование установочных рефлексов, способствует развитию двигательных стереотипов патологи-

ческого характера на всех этапах перехода к вертикализации и формированию патологических антигравитационных поз, которые, в свою очередь, нарушают симметричную стабилизацию туловища и препятствуют развитию функции равновесия. Для исследования этой функции широко используется компьютерная стабилметрия. До последнего времени она применялась только у взрослых и детей старшего возраста в положении стоя или сидя [10]. Однако нами ранее разработана методика стабилметрического обследования детей первого полугодия жизни на этапе формирования первых антигравитационных поз, имеющих базовое значение для дальнейшего развития двигательных функций и последующей вертикализации ребенка [11]. При этом ребенок укладывается на стабиллоплатформу на живот и опирается на предплечья или ладони.

Цель работы – предложить новый метод прогнозирования детского церебрального паралича у детей первого полугодия жизни на основании выявленных особенностей показателей компьютерной стабилметрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функции центральной нервной системы (ЦНС) ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России было обследовано 130 детей первого года жизни в период с 11.2015 по 12.2017 года. В основную группу включили 114 детей с последствиями перинатального поражения ЦНС средней и тяжелой степеней в виде нарушения моторного развития (НМР), в контрольную группу – 16 детей без неврологической патологии. Критериями исключения являлись врожденные пороки развития, тяжелая соматическая патология. При ретроспективном анализе дети основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС: с компенсацией двигательных нарушений ($n=91$) и детским церебральным параличом ($n=23$). Всем детям в возрасте 3–6 месяцев жизни проводилось неврологическое обследование и компьютерная стабилметрия по ранее разработанной нами методике [11]. Регистрировались показатели скорости перемещения центра давления (мм/с); длины, ширины, разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы (мм); уров-

ней 60 % мощности спектра во фронтальной и в сагиттальной плоскостях (Гц) и показатель стабильности. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием следующих программ: Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 10. Уровень значимости различий (p) между величинами определялся по критериям Манна – Уитни. ROC-анализ проводился с использованием программы MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате индивидуального и ROC-анализа стабилметрических показателей в исследуемых группах было установлено, что прогностическое значение для формирования детского церебрального паралича у детей первого полугодия жизни имеют показатели разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы, уровней 60 % мощности спектра во фронтальной и сагиттальной плоскостях. На основании этого предложен метод прогнозирования детского церебрального паралича у детей в возрасте 3–6 месяцев. Установлено, что данный метод имеет высокую точность (85,08 %), чувствительность (91,30 %) и специфичность (83,52 %). Результаты ROC-анализа с расчетом площади под кривой подтвердили высокую прогностическую значимость предложенного метода ($AUC=0,87$). Статистический анализ результатов компьютерной стабилметрии у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни с установленным впоследствии диагнозом ДЦП показал, что разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы у них была выше, чем в контрольной группе и в подгруппе с компенсацией НМР (10,26; 0,41 и 2,63 мм; $p=0,000$; $p=0,002$ соответственно) (табл. 1). Показатель уровня 60 % мощности спектра в сагиттальной плоскости у детей с детским церебральным параличом был ниже, чем в контрольной группе и при компенсации НМР (1,55; 2,5 и 2,1 Гц; $p=0,03$; $p=0,02$ соответственно). Показатель уровня 60 % мощности спектра во фронтальной плоскости у детей с ДЦП имел более низкие значения, чем в подгруппе с компенсацией НМР (0,75 и 1,5 Гц; $p=0,04$ соответственно). В подгруппе детей с компенсацией НМР показатель разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы был выше, а уровня 60 % мощности спектра в сагиттальной плоскости ниже, чем в контрольной группе (2,63 и 0,41 мм; $p=0,000$; 2,10 и 2,50 Гц; $p=0,03$ соответственно).

Таблица 1

Показатели компьютерной стабилометрии у детей исследуемых групп

Показатели компьютерной стабилометрии Me (UQ–LQ)	Контрольная группа (n=16)	Основная группа	
		Подгруппа с компенсацией НМР (n=91)	Подгруппа с диагнозом ДЦП (n=23)
Разность длины и ширины эллипса статокнезиограммы, мм	0,41 (0,10–1,07)	2,63 (0,82–6,64) 1***	10,26 (2,69–13,21) 1*** 2**
Уровень 60 % мощности спектра в сагиттальной плоскости, Гц	2,50 (2,15–2,85)	2,10 (1,80–2,40) 1*	1,55 (0,20–2,50) 1* 2*
Уровень 60 % мощности спектра во фронтальной плоскости, Гц	1,78 (0,90–2,23)	1,5 (1,10–1,85)	0,75 (0,50–1,95) 2*

Примечание: 1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы; 2 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями подгруппы с компенсацией НМР, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Различия показателей компьютерной стабилометрии у детей основной и контрольной групп, по-видимому, связаны со снижением устойчивости во время поддержания антигравитационной позы при двигательных нарушениях. Различия стабилометрических показателей в подгруппах детей с НМР связаны с большей тяжестью двигательных нарушений (мышечного гипертонуса или гипотонии, задержки формирования цепных рефлексов и функции равновесия) у детей с установленным впоследствии диагнозом детского церебрального паралича. Показана высокая эффективность предложенного нами метода. Определяемые количественные параметры позволяют объективно оценить функцию равновесия у ребенка первого полугодия жизни за короткий промежуток времени (20 секунд), при этом ребенок лежит на стабилоплатформе на животе, опираясь на предплечья или ладони. Метод не требует специальной длительной подготовки ребенка, его можно использовать в качестве скринингового исследования и проводить своевременную коррекцию лечебных мероприятий для повышения нейропластичности, минимизации инвалидизирующих последствий и облегчения ухода за ребенком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования выявлены особенности показателей компьютерной стабилометрии у детей первого полугодия жизни с установленным впоследствии диагнозом детского церебрального паралича на этапе формирования первых антигравитационных поз, имеющих базовое значение для дальнейшего развития двига-

тельных функций и последующей вертикализации ребенка.

Разработаны стабилометрические критерии формирования ДЦП у детей в возрасте 3–6 месяцев с последствиями перинатального поражения ЦНС, и предложен новый объективный метод его прогнозирования. Установлена высокая прогностическая значимость предложенного метода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Иванова А. А., Терлецкая Р. Н., Косова С. А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. Российский педиатрический журнал. 2012;6:4–9.
2. Лаврова Д. И. Динамика инвалидности детского населения Российской Федерации. Наука и мир. 2015;1(9)(25):113–114.
3. Сутормина И. Ю., Фатеева Е. В. Особенности развития детей с детским церебральным параличом. В кн.: Актуальные проблемы естественных наук: материалы Международной заочной научно-практической конференции. Под ред. Максименко А. Б. Тамбов: Тамбовский гос. ун-т им. Г. Р. Державина; 2015:251–255.
4. Полунин В. С., Полунина Н. В., Буслаева Г. Н., Хетагурова А. К. Медико-социальные аспекты состояния здоровья детей-инвалидов с детским церебральным параличом и пути его улучшения. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2017;96(5):222–227.
5. Herskind A., Greisen G., Nielsen J. B. Early

identification and intervention in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015;57(1):29–36. doi: 10.1111/dmcn.12531.

6. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R. N., Brunstrom-Hernandez J., Cioni G., Damiano D., Darrah J., Eliasson A. C., de Vries L. S., Einspieler C., Fahey M., Fehlings D., Ferriero D. M., Fethers L., Fiori S., Forssberg H., Gordon A. M., Greaves S., Guzzetta A., Hadders-Algra M., Harbourne R., Kakooza-Mwesige A., Karlsson P., Krumlinde-Sundholm L., Latal B., Loughran-Fowlds A., Maitre N., McIntyre S., Noritz G., Pennington L., Romeo D. M., Shepherd R., Spittle A. J., Thornton M., Valentine J., Walker K., White R., Badawi N. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897–907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.

7. Немкова С. А. Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение. *Лечащий врач.* 2016;5:24–27.

8. Анаева Л. А., Жетишев Р. А. Современные представления о патогенезе детского церебрального паралича в обосновании внедрения программ его ранней диагностики и лечения. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015;4(153):7–12.

9. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина; 1981.

10. Васичкин С. В., Левин О. С. Нарушения ходьбы и постральной устойчивости у пациентов с эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2016;116(6–2):88–90.

11. Самсонова Т. В., Земляникин К. О., Назаров С. Б. Функциональная диагностика двигательной патологии в системе реабилитации детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. *Курортная медицина.* 2016;2:223–225.

REFERENCES

1. Baranov A. A., Albitsky V. Yu., Ivanova A. A., Terletskaia R. N., Kosova S. A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2012;6:4–9. (In Russ).

2. Lavrova D. I. Child disability dynamics in the Russian Federation. *Science and World.* 2015;1(9) (25):113–114. (In Russ).

3. Sutormina I. Yu., Fateeva E. V. Osobennosti

razvitiya detei s detskim tserebral'nym paralichom. V kn.: Aktual'nye problemy estestvennykh nauk: materialy Mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Pod red Maksimenko A. B. Tambov: Tambovskii gos. un-t im. G. R. Derzhavina; 2015:251–255. (In Russ).

4. Polunin V. S., Polunina N. V., Buslaeva G. N., Khetagurova A. K. Medico-social aspects of health state of disabled children with infantile cerebral palsy and ways to improve it. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2017;96(5):222–227. (In Russ).

5. Herskind A., Greisen G., Nielsen J. B. Early identification and intervention in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015;57(1):29–36. doi: 10.1111/dmcn.12531.

6. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R. N., Brunstrom-Hernandez J., Cioni G., Damiano D., Darrah J., Eliasson A. C., de Vries L. S., Einspieler C., Fahey M., Fehlings D., Ferriero D. M., Fethers L., Fiori S., Forssberg H., Gordon A. M., Greaves S., Guzzetta A., Hadders-Algra M., Harbourne R., Kakooza-Mwesige A., Karlsson P., Krumlinde-Sundholm L., Latal B., Loughran-Fowlds A., Maitre N., McIntyre S., Noritz G., Pennington L., Romeo D. M., Shepherd R., Spittle A. J., Thornton M., Valentine J., Walker K., White R., Badawi N. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897–907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.

7. Nemkova S. A. Infantile cerebral palsy: early diagnostics and medical rehabilitation. *Lechashchii vrach.* 2016;5:24–27. (In Russ).

8. Anaeva L. A., Zhetishev R. A. Modern approaches of the cerebral palsy pathogenesis in the substantiation of program for its early diagnosis and treatment introduction. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2015;4(153):7–12. (In Russ).

9. Zhurba L. T., Mast'yukova E. M. Narushenie psikhomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni. M.: Meditsina; 1981. (In Russ).

10. Vasichkin S. V., Levin O. S. Gait disorders and postural instability in patients with an essential tremor. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova.* 2016;116(6–2):88–90. (In Russ).

11. Samsonova T. V., Zemlyanikin K. O., Nazarov S. B. Functional diagnostic of motor pathology in rehabilitation system of children with consequences of the nervous system perinatal injuries. *Kurortnaya meditsina.* 2016;2:223–225. (In Russ).

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И В КЛИМАКТЕРИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ

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

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия;

Для корреспонденции: Степанян Лусине Вардановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, e-mail: lus-s84@mail.ru

For correspondence: Lusine V. Stepanyan, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: lus-s84@mail.ru

Information about authors:

Stepanyan L. V., <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

Tsurigova Z. A., <https://orcid.org/0000-0002-2490-8457>

Kimaeva A. H., <https://orcid.org/0000-0002-0283-1372>

Sinchikhin S. P., <https://orcid.org/0000-0001-6184-1741>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты влияния пелоидотерапии на бактериальный вагиноз у женщин репродуктивного возраста с привычной потерей беременности, в частности, с истмико-цервикальной недостаточностью, и в климактерии. Доказана положительная клинико-лабораторная динамика после пелоидотерапии у исследуемых пациенток с бактериальным вагинозом (жалоб пациентов, результатов микроскопии нативного влагалищного мазка, аминотеста и pH влагалища).

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; привычная потеря беременности; истмико-цервикальная недостаточность; пелоидотерапия; климактерий.

TREATMENT FOR BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN WITH REPEATED LOSS OF PREGNANCY AND IN MENOPAUSE WITH THE USE OF PELOIDOTHERAPY

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

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The article presents the results of the influence of peloidotherapy on bacterial vaginosis in women of reproductive age with repeated loss of pregnancy, in particular, with cervical insufficiency, and in menopause. The positive dynamics of clinical and laboratory studied after peloidotherapy has the patients with bacterial vaginosis (patients' complaints, results of native microscopy of vaginal sample and amino test for vaginal pH).

Key words: bacterial vaginosis; repeated loss of pregnancy; cervical insufficiency; peloidotherapy; menopause.

Одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии во все времена остаются воспалительные заболевания женских половых органов, удельный вес данной патологии и на сегодняшний день остается на высоком уровне [1; 2]. Распространённой причиной воспалительных процессов является бактериальный вагиноз (БВ), проявляющийся патологическими выделениями из половых путей женщин. Частота встречаемости БВ, по данным разных авторов, варьирует от 16 до 65 %. У 15–37 % беременных женщин бактериальный вагиноз может являться причиной возникновения истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), что способствует прерыванию беременности, а при патологических белях – до 87 % [1–3]. ИЦН, согласно данным литературы, встречается от 1 до 15 % беременных женщин [4–7].

В периоде постменопаузы более 50 % женщин испытывают симптомы урогенитальной атрофии, причиной которой является недостаточность уровня эстрогенов. Основой развития клинических проявлений атрофии служит недостаточное увлажнение влагалища и частое развитие инфекционных заболеваний урогенитального тракта [8]. При атрофических изменениях возникает дефицит гликогена, снижается продукция молочной кислоты и повышается значение pH влагалища. При этом снижается барьерная функция, что способствует развитию воспалительных заболеваний влагалища [9]. Как указывают некоторые авторы, в частности Palacios S. et al. (2002), совокупность этих симптомов является причиной возникновения сексуального дискомфорта, становится причиной психоэмоциональных срывов, утраты либидо,

следовательно, своевременная коррекция перечисленных нарушений чрезвычайно важна [10; 11].

Пелоидотерапия – одно из немедикаментозных направлений в лечении хронических воспалительных заболеваний половых органов, в частности БВ, которое оказывает патогенетическое воздействие на заболевание при минимальном риске развития побочных эффектов и аллергических реакций [12]. Пелоидотерапия обладает нормализующим влиянием на гормонообразование в яичниках. Активизируются адаптационные механизмы, улучшается кровообращение в малом тазу, нормализуются процессы обмена веществ, восстанавливается тканевое дыхание, стимулируются регенеративные процессы. Всё вышеперечисленное способствует восстановлению репродуктивной функции и восстановлению эндометрия у пациенток климактерического возраста [13; 14].

Лечебный эффект грязи «Тинакская» выражен в связи с тем, что она обладает термическим, механическим и биологическим действиями. Механизм воздействия заключается в саногенном, очищающем, регенерирующем и энергизирующем свойствах [13; 14]. Кроме того, сульфидные иловые грязи, к которым относится и грязь «Тинакская», стоят на первом месте по способности адсорбировать патогенную микрофлору [13; 15].

Цель данного исследования – оценить лечебное воздействие пелоидотерапии на бактериальный вагиноз у женщин с привычной потерей беременности, в частности, при наличии истмико-цервикальной недостаточности, и в климактерическом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 180 пациенток с бактериальным вагинозом на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Из них 100 женщин были репродуктивного возраста (средний возраст составил $29,5 \pm 6,5$ лет), у которых была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, явившаяся причиной прерывания беременности, и 80 пациенток находились в климактерическом периоде (средний возраст – $50,0 \pm 6,0$ лет). Все исследования проводились при наличии согласия женщин. Основную группу составили пациентки с бактериальным вагинозом: 50 пациенток репродуктивного возраста с потерей беременности в анамнезе, причиной которой была ИЦН, и 50 пациенток климактерического возраста. Всем пациенткам основной группы

были назначены одноразовые интравагинальные тампоны, пропитанные лечебной грязью (12 процедур продолжительностью по 30–60 минут). Группу сравнения составили 50 женщин репродуктивного возраста с прерыванием беременности в анамнезе, причиной которого была ИЦН, и 30 пациенток климактерического возраста с БВ, которым по аналогичной схеме применялись одноразовые интравагинальные тампоны, содержащие плацебо. Кроме того, все женщины получали стандартные схемы лечения бактериального вагиноза.

Основными критериями оценки эффективности проводимой терапии послужили жалобы пациенток, основные клинические проявления бактериального вагиноза, а также результаты микроскопического исследования нативного влагалищного мазка, аминотеста и вагинального pH.

В исследование не входили женщины, которым применение пелоидотерапии было противопоказано; пациентки с венерическими заболеваниями; с предраковыми заболеваниями вульвы, влагалища, шейки матки и эндометрия; с гиперпластическими процессами эндометрия; с эндометриозом; с доброкачественными опухолями половых органов; с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, осложнённых гнойными инфекциями; с мастопатией; с лактацией и во все сроки беременности; при отказе пациентки от исследования.

Повторное обследование всех женщин после проведенного лечения выполняли через 3 и 9 месяцев.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента (достоверными считались различия при $p < 0,05$), корреляционного коэффициента Пирсона. Вычисления были произведены в рамках стандартных математических пакетов прикладных программ «Statistica» V.7.0 для работы в среде Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты обследования всех пациенток основной группы и группы сравнения через 3 и 9 месяцев после проведенного комплексного лечения отображены на рисунках 1 и 2.

В основной группе при обследовании через 3 месяца (рис. 1) у 8 (8 %) пациенток сохранялись жалобы на повышенное количество выделений из половых путей, и у 5 (5 %) из них отмечался специфический запах, а при микроскопическом исследовании вагинальных мазков у этих женщин были выявлены «ключевые» клетки – 6 (6 %). Положительный аминотест был только у 5 (5 %).

2018, том 21, № 2, вып. 2

Повышение цифр pH влагалища более 4,5 отмечалось у 6 (6 %) пациенток. В группе сравнения у 29 (36,3 %) женщин сохранялись жалобы на: повышенное количество выделений из половых путей (13 (16,3 %)), имеющийся специфический запах выделений (12 (15 %)), жжение и зуд в области влагалища (10 (12,5 %)), дизуриче-

ские явления (6 (7,5 %)), чувство дискомфорта в области гениталий (13 (16,3 %)). При микроскопии влагалищных мазков в данной группе «ключевые клетки» выявлялись у всех 32 (40 %) женщин, а повышение показателя pH влагалища более 4,5 и положительный аминотест – у 25 (31,3 %) пациенток.

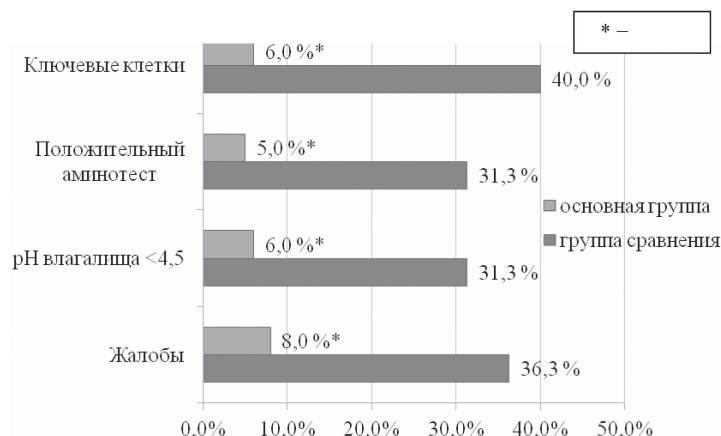


Рис. 1. Оценка эффективности лечения наблюдаемых женщин через 3 месяца.

Примечание: * – различия достоверны в соответствующих показателях основной группы и группы сравнения при $p < 0,05$.

На рисунке 2 показаны контрольные данные обследования наблюдаемых пациенток через 9 месяцев после проведенного лечения. В основной группе из оставшихся 70 женщин жалобы были в общей сложности в различных сочетаниях у 4 (5,7 %) женщин: из них у 2 (2,9 %) пациенток наблюдались обильные бели, у 2 (2,9 %) – выделения из половых путей со специфическим запахом, у 1 (1,4 %) – отмечался зуд и жжение во влагалище. Дискомфорт в области половых органов беспокоил 4 (5,7 %) па-

циенток. В общей сложности жалобы в группе сравнения предъявляли 17 (34 %) женщин из 50 оставшихся.

Учитывая данные лабораторных исследований, также выявлялись различия между двумя группами. Положительный аминотест диагностировался соответственно в основной группе и группе сравнения у 2 (2,9 %) и 17 (34 %) пациенток; повышение pH влагалищного отделяемого – у 3 (4,3 %) и 12 (24 %), наличие «ключевых» клеток – у 3 (4,3 %) и 15 (30 %) женщин (рис. 2).

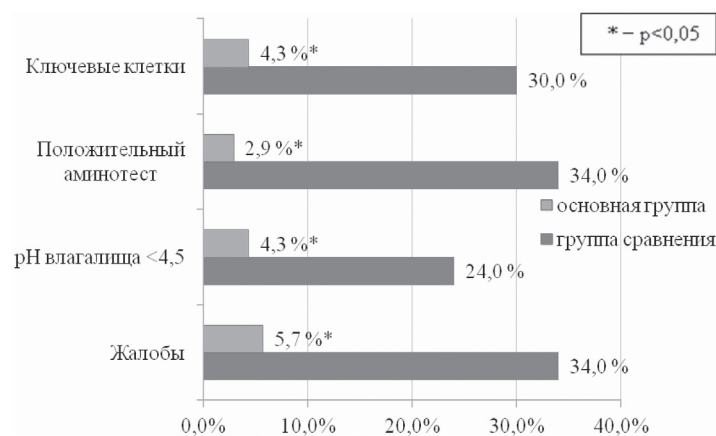


Рис. 2. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза через 9 месяцев.

Примечание: * – различия достоверны в соответствующих показателях основной группы и группы сравнения при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нами доказана положительная клинико-лабораторная динамика после проведенной пелоидотерапии бактериального вагиноза у пациенток основной группы (как у женщин репродуктивного возраста с потерей беременности в анамнезе, причиной которой явилась истмико-цервикальная недостаточность, так и у пациенток климактерического возраста) по сравнению с пациентками группы сравнения.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного исследования выявлено положительное влияние пелоидотерапии на динамику клинических и лабораторных показателей у пациенток с бактериальным вагинозом.

2. Полученные данные позволяют считать целесообразным и патогенетически обоснованным, учитывая свойства сульфидной иловой грязи «Тинакская», использование пелоидотерапии в комплексной терапии пациенток с бактериальным вагинозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В. Н., Мирзабалаева А. К., Кира Е. Ф., Гомберг М. А., Аполихина И. А., Байрамова Г. Р. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: федеральные клинические рекомендации. М.; 2013. Доступно по: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenshchin.html>. Ссылка активна на 18.02.2018.

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

3. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J., Lochs H., Verstraeten H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198(1):97.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.

4. Abdel-Aleem H., Shaaban O. M., Abdel-Aleem M. A. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(5):CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.

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

6. Кох Л. И., Сатышева И. В. Клинические аспекты патологии соединительной ткани при истмико-цервикальной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2008;23(4–1):38–40.

7. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens; 2011.

8. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;22 Suppl:S1–S5.

9. Брехова И. С., Домрачева М. Я., Жирова Н. В., Даценко А. В., Костарева О. В., Ульянова И. О. Использование гигиенического средства Лактацид Фемина у женщин в постменопаузе. VIII Всероссийский форум «Мать и дитя»; Октябрь 3–6, 2006; Москва. Доступно по: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md06_part1.pdf. Ссылка активна на 02.02.2018.

10. Palacios S., Tobar A. C., Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas*. 2002;43 Suppl 1:S69–77.

11. Медицина климактерия. Под ред. Сметник В. П. Ярославль: Литера; 2006.

12. Уткин Е. В., Артымук Н. В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория: методические рекомендации. Кемерово; 2007.

13. Дикке Г. Б., Кира Е. Ф., Маев Э. З., Аполихин О. И., Курчишвили В. И. Клиническое применение соли и грязей Мертвого моря в лечении хронических заболеваний и половых органов у женщин и мужчин: руководство для врачей. М.; 2007. Доступно по: <http://textarchive.ru/c-2813678.html>. Ссылка активна на 06.02.2018.

14. Евсеева М. М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;1:54–59.

15. Брынцева И. А., Савотруева М. А., Цибизова А. А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное». *Международный журнал экспериментального образования*. 2013;11(1):183–184.

REFERENCES

1. Prilepskaya V. N., Mirzabalaeva A. K., Kira E. F., Gomberg M. A., Apolikhina I. A., Bairamova G. R. Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdayushchihsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putei zhenshchin: federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M.; 2013. Dostupno po: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenshchin.html>. Ssylka aktivna na 18.02.2018. (In Russ).

2. Stepanyan L. V., Sinchihin S. P., Mamiev O. B. Missed abortion: etiology and the pathogenesis.

Astrakhanskii meditsinskii zhurnal. 2011;6(3):48–51. (In Russ).

3. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J., Lochs H., Verstraelen H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198(1):97.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.

4. Abdel-Aleem H., Shaaban O. M., Abdel-Aleem M. A. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(5):CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.

5. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Ailamazyana E. K., Kulakova V. I., Radzinskogo V. E., Savel'voi G. M. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).

6. Kokh L. I., Satysheva I. V. Clinical aspects of connective tissue pathology in isthmic-cervical insufficiency. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Tomsk).* 2008;23(4–1):38–40. (In Russ).

7. Radzinskii V. E. Akusherskaya agressiya. M.: Izd-vo zhurnala StatusPraesens; 2011. (In Russ).

8. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995;22 Suppl:S1–S5.

9. Brekhova I. S., Domracheva M. Ya., Zhironova N. V., Datsenko A. V., Kostareva O. V., Ul'yanova I. O. Ispol'zovanie gigenicheskogo sredstva Laktatsid Femina u zhenshchin v postmenopauze.

VIII Vserossiiskii forum «Mat' i ditya»; Oktyabr' 3–6, 2006; Moskva. Dostupno po: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md06_part1.pdf. Ssylka aktivna na 02.02.2018. (In Russ).

10. Palacios S., Tobar A. C., Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas.* 2002;43 Suppl 1:S69–77.

11. Meditsina klimakteriya. Pod red. Smetnik V. P. Yaroslavl': Litera; 2006. (In Russ).

12. Utkin E. V., Artyukov N. V. Reabilitatsiya zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoi funktsii v usloviyakh sanatoriya: metodicheskie rekomendatsii. Kemerovo; 2007. (In Russ).

13. Dikke G. B., Kira E. F., Maev E. Z., Apolikhin O. I., Kurchishvili V. I. Klinicheskoe primeneniye soli i gryazei Mertvogo morya v lechenii khronicheskikh zabolevaniy i polovykh organov u zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei. M.; 2007. Dostupno po: <http://textarchive.ru/c-2813678.html>. Ssylka aktivna na 06.02.2018. (In Russ).

14. Evseeva M. M. Peloidoterapiya v sovremennoi ginekologicheskoi praktike. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2008;1:54–59. (In Russ).

15. Bryntseva I. A., Samotruyeva M. A., Tsibizova A. A. Ratsional'noe ispol'zovanie astrakhanskoi sul'fidno-ilovoi gryazi mestorozhdeniya «Ozero «Lechebnoe». *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* 2013;11(1):183–184. (In Russ).

УДК 618.177-089.888.11:616-06

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА МНОГОКРАТНЫХ НЕУДАЧНЫХ ИМПЛАНТАЦИЙ В ПРОТОКОЛАХ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННОГО ЭМБРИОНА

Сулима А. Н., Вороная В. В., Рыбалка А. Н.

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Вороная Виктория Вячеславовна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: viktoriya.voronaya@yandex.ru

For correspondence: Viktoriya V. Voronaya, the Clinical Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty Post-diploma Education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: viktoriya.voronaya@yandex.ru

Information about authors:

Sulima A. N., <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Voronaya V. V., <https://orcid.org/0000-0003-3972-0681>

Rybalka A. N., <https://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены наиболее значимые результаты проведенного многофакторного статистического анализа вероятных факторов риска многократных неудачных имплантаций в протоколах переноса размороженного эмбриона. Выявленные факторы риска обладают высокой статистической значимостью ($p < 0,001$), что позволяет использовать их в клинической практике с целью повышения результативности программ переноса размороженного эмбриона у пациенток с многократными неудачными имплантациями.

Ключевые слова: анализ; факторы риска; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; многократные неудачные имплантации; криопротокол.

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR REPEATED IMPLANTATION FAILURE IN THE PROTOCOLS OF FROZEN EMBRYOS TRANSFER

Sulima A. N., Voronaya V. V., Rybalka A. N.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article presents the most significant results of the multivariate statistical analysis of the probable risk factors of repeated implantation failure in the protocols of frozen embryos transfer. The identified risk factors have a high statistical significance ($p < 0,001$), which allows to use them in clinical practice in order to improve the effectiveness of frozen embryos transfer programs' in patients with repeated implantation failure.

Key words: analysis; risk factors; infertility; in vitro fertilization; repeated implantation failure; frozen embryos transfer.

По данным исследований последних лет, 16 % супружеских пар в России сталкиваются с проблемой бесплодия, при этом около 45 % случаев обусловлены нарушением репродуктивной функции у женщин [1]. Одним из наиболее эффективных методов лечения бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в структуре которых последние годы все больший процент составляют переносы размороженного эмбриона [2]. Несмотря на все достижения в этом направлении, частота наступления беременности в программах переноса размороженных эмбрионов в расчете на цикл составляет 36,9 %, на перенос – 37,8 %. 40–45 % пациенток в программах переноса размороженного эмбриона составляют женщины с многократными неудачными имплантациями (МНИ) (2 и более) [3; 4].

Вышеприведенные данные указывают на актуальность проблемы МНИ в циклах переноса размороженного эмбриона и необходимость поиска метода повышения эффективности криопрограмм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки факторов риска МНИ в протоколах переноса размороженного эмбриона было проанализировано 200 амбулаторных карт (учетная форма № 025/у) и вкладышей в медицинскую карту амбулаторного больного при применении методов ВРТ пациенток, проходивших лечение в период с 2012 по 2017 гг. по транспортной схеме в репродуктивных клиниках ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор» (г. Симферополь) и ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита» (г. Москва). Критериями включения являлись: возраст от 24

до 45 лет; длительность бесплодия от 3 до 16 лет; подготовка эндометрия к переносу размороженного эмбриона с использованием заместительной гормональной терапии; перенос одного эмбриона визуально хорошего качества (по оценочной шкале Hardarson T., 2001), не ниже 3BB (оценка качества эмбрионов по степени фрагментации (Van Steirterghem A. et al., 1995)).

Из отобранных, согласно ранее описанным критериям, 200 пациенток были сформированы две группы: 1А – 100 пациенток, у которых клиническая беременность наступила с первой попытки переноса размороженного эмбриона; 1Б – 100 пациенток с двумя и более неудачными имплантациями в анамнезе, которые продолжили лечение методами ВРТ.

Изучались соматические факторы (возраст, индекс массы тела, наличие и характер экстрагенитальной патологии), способные повлиять на исход имплантации, особенности репродуктивной функции женщины (характер и длительность бесплодия, особенности менструальной функции, наличие и исходы предыдущих беременностей, используемая контрацепция, перенесенные заболевания органов малого таза, в том числе инфекционные, а также объем и характер оперативных вмешательств, использование программ ВРТ в анамнезе, морфологического и ультразвукового обследований), детально изучались предшествующие протоколы подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона (схемы подготовки эндометрия к криопереносу, объем проведенного лечения до переноса, результаты предшествующего обследования), а также количество и качество перенесенных эмбрионов и исходы лечения.

Для статистической обработки данных использовали программы: IBM SPSS 19.0 и Matlab 7. Парные статистические сравнения количественных данных проводились с использованием критерия Стьюдента с двусторонней критической областью и критерия U Манна – Уитни, качественных дихотомических – критерий «Угловое преобразование Фишера» с поправкой Йейтса. Для выяснения величины и значимости предполагаемых факторов риска использовали величину отношения рисков с 95 % доверительным интервалом, рассчитываемым по методу Newcombe – Wilson. При оценке снижения отношения рисков использовалось логарифмическое преобразование. Во всех случаях уровень статистической значимости обозначался как «р». Значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$, высоко значимыми – на уровне $p < 0,01$, очень высоко значимыми – на уровне $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,485$), социальному статусу ($p=0,838$) и индексу массы тела ($p=0,529$). Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии продемонстрировал более широкое её распространение у пациенток группы 1Б по сравнению с контрольной группой 1А. В группе 1Б у 96,0 % (96) пациенток было диагностировано как минимум одно хроническое заболевание внутренних органов, в то время как в группе 1А данный показатель составил 83,0 % (83) ($T=2,89$, $p=0,004$). Только одно заболевание внутренних органов было диагностировано у 51,0 % (51) женщин из группы 1А и 45,0 % (45) из группы 1Б ($T=0,71$, $p=0,479$), две патологии в группе 1А встречались в 23,0 % (23), в группе 1Б – в 34,0 % (34) ($T=1,57$, $p=0,118$). Три и более экстрагенитальных заболевания были выявлены у 9,0 % (9) и 17,0 % (17) в группах 1А и 1Б соответственно ($T=1,48$, $p=0,140$). Наличие у пациентки двух и более экстрагенитальных заболеваний продемонстрировало статистически значимую разницу и с большой вероятностью является фактором риска многократных неудачных имплантаций ($U=8781$, $p<0,001$). Структура экстрагенитальной патологии в анализируемых группах достоверно не отличалась ($p=0,850$).

Гинекологическая патология в анамнезе встречалась у 100,0 % (100) женщин в обеих группах. Большинство пациенток в группах 1А и 1Б имели в анамнезе два гинекологических заболевания – 54,0 % (54) и 68,0 % (68) соответственно ($T=1,79$, $p=0,075$), три и более – 21,0 % (21) пациенток в группе 1Б и 12,0 % (12) в группе 1А ($T=1,53$, $p=0,128$). Только 11,0 % (11) женщин из группы 1Б имели в анамнезе одну гинекологическую патологию, в то время как в группе 1А данный показатель составил 35,0 % (35) ($T=3,99$, $p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие у пациенток двух и более гинекологических патологий негативно влияет на частоту наступления имплантации в криоцикле и может быть расценено как фактор риска МНИ ($U=8696$, $p<0,001$). Анализ структуры гинекологической заболеваемости у пациенток исследуемых групп выявил статистически высоко значимые ($p<0,001$) различия только для спаечного процесса в малом тазу – в группе 1Б данная патология встречалась в 1,84 раза чаще по сравнению с контрольной группой 1А (доверительный интервал 1,31–2,58 раз). Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов о негативном влиянии спаечного процесса на процесс имплантации в результате воздействия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α [5], а также ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-2 [6; 7].

Учитывая данные о возможном негативном влиянии перенесенных полостных оперативных вмешательств на органах малого таза (ОМТ) на наступление беременности [3; 8], нами был проведен детальный анализ предшествующих оперативных вмешательств на органах малого таза у пациенток обеих анализируемых групп.

Полостные оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе имели большинство исследуемых в группе 1Б – 96,0 % (96), в группе 1А данный показатель составил 66,0 % (66) ($T=5,11$, $p<0,001$). Статистические сравнения показали, что в группе 1А пациентки с любым количеством полостных оперативных вмешательств ($p<0,001$) встречались в 1,45 раза чаще по сравнению с группой 1Б (доверительный интервал 1,26–1,68). Полученные данные свидетельствуют о том, что два и более полостных оперативных вмешательства на ОМТ с большой вероятностью являются фактором риска МНИ ($U=7168,0$, $p<0,001$), вероятно, в результате нарушения морфофункциональной целостности ОМТ, нарушения их топики и кровоснабжения.

Помимо полостных операций на органах малого таза, у пациенток исследуемых групп в анамнезе отмечалось большое количество внутриматочных вмешательств: гистероскопий, выскабливаний эндометрия (диагностических или связанных с беременностью) и пайпель-биопсий [8].

Как минимум одно внутриматочное вмешательство в обеих группах встречалось в анамнезе у 100 % (100) женщин. В группе 1Б преобладали пациентки, имевшие в анамнезе два внутриматочных вмешательства – 39 % (39). Большинство пациенток группы 1А (84,0 %, 84) было представлено женщинами, имевшими в анамнезе только одно внутриматочное вмешательство. Обращает внимание, что в группе 1Б три внутриматочных вмешательства встречалось у 33 % (33) женщин, 4 и более – у 15,0 % (15), в то время как в группе 1А пациентки с данным количеством вмешательств представлены не были. Статистический анализ полученных данных выявил, что в группе 1А два и более вмешательства проводилось в 6,08 раз чаще, чем в группе 1Б (доверительный интервал 3,62–10,20), следовательно, наличие двух и более внутриматочных вмешательств является вероятным фактором риска МНИ ($U=6357$, $p<0,001$), что, вероятно, связано с нарушением микроархитектоники и морфофункциональной целостности эндометрия [9; 10].

Средняя длительность бесплодия у исследуемых женщин составила $6,86\pm 0,34$ лет в группе 1А и $9,9\pm 0,35$ в группе 1Б. В группе 1А большую часть составили пациентки с длительностью бесплодия более 10 лет – 57,0 % (57), от 5 до 9 лет – 33,0 % (33), при этом группа пациенток с длительностью бес-

плодия менее 5 лет составила всего 10,0 % (10). В группе 1Б большинство составили женщины с длительностью бесплодия от 5 до 9 лет – 54,0 % (54), а женщины с длительностью бесплодия более 10 лет были представлены наименьшим количеством женщин – 17 (17,0 %). Статистический анализ выявил значительное влияние длительности бесплодия на исход имплантации – в группе 1Б длительность бесплодия 10 и более лет наблюдалась в 3,35 раз чаще, чем в группе 1А (доверительный интервал 2,11–5,34), что позволяет расценивать данный критерий как один из факторов риска МНИ ($U=7745$, $p<0,001$).

Анализ структуры бесплодия также выявил значительную разницу в анализируемых группах. В группе 1А преобладало вторичное бесплодие – 83,0 % (83), в то время как в группе 1Б – первичное (72,0 %, 72) ($T=8,15$, $p<0,001$). В структуре исходов беременностей у пациенток группы 1Б со вторичным бесплодием преобладали аборт – 91,6 % (76) женщин имели в анамнезе как минимум один аборт.

Результаты статистического сравнения долей беременностей с абортным исходом пациенток групп 1А и 1Б выявили, что в группе 1Б аборт наблюдался в 2,76 раза чаще по сравнению с группой 1А (доверительный интервал 1,92–3,97) ($p<0,001$). Данное наблюдение позволяет считать аборт существенным фактором риска последующих неудачных имплантаций ($T=6,47$, $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа были выявлены вероятные факторы, нарушающие имплантационный потенциал эндометрия и способствующие МНИ в циклах переноса размороженных эмбрионов: два и более экстрагенитальных заболеваний ($U=8781$, $p<0,001$); два и более гинекологических заболевания в анамнезе ($U=8696$, $p<0,001$); два и более оперативных вмешательства на ОМТ в анамнезе; ($U=7168,0$, $p<0,001$); два и более внутриматочных вмешательства в анамнезе ($U=6357$, $p<0,001$); длительность бесплодия 10 и более лет ($U=7745$, $p<0,001$); наличие в анамнезе одной и более беременностей с абортным исходом ($T=6,47$, $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных, полученных в ходе данного исследования, позволяет сделать вывод о наличии единого механизма нарушения имплантации в криопотоколах у пациенток с МНИ и схожих клинико-анамнестических данных: высокая экстрагенитальная и гинекологическая заболеваемость, длительность бесплодия, многократные полостные и внутриматочные оперативные вмешательства на

органах малого таза, беременности с абортным исходом в анамнезе.

Выявленные факторы риска обладают высокой статистической значимостью ($p < 0,001$), что позволяет использовать их в клинической практике с целью повышения результативности программ переноса размороженного эмбриона у пациенток с МНИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансирование/ Funding. Отсутствует/Absent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О. И., Москалева Н. Г., Комарова В. А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;4:4–14.
2. Корсак В. С. Мониторинг ВРТ. Регистр ВРТ РАРЧ. Юбилейный 20-й отчет за 2014 год. СПб: ООО «Лакшери Принт»; 2014.
3. Вартанян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ. Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2012. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/preodolenie-povtornykh-neudach-vrt>. Ссылка активна на 05.03.2018.
4. Simon A., Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). J. Assist. Reprod. Genet. 2012;29(11):1227–1239. doi: 10.1007/s10815-012-9861-4.
5. Маслова М. А. Подготовка пациенток с бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения с учетом молекулярно-генетических маркеров в эндометрии. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. Доступно по: http://science.ncagr.ru/upload/pdf/MaslovaMG_disser1.pdf. Ссылка активна на 05.03.2018.
6. Алешкин В. А., Ложкина А. Н., Загородняя Э. Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита; 2004. Доступно по: <http://www.pcenter.org.ua/biblioteka/repruktologija/b2.pdf>. Ссылка активна на 07.03.2018.
7. Арутюнян Н. А. Роль иммунологических нарушений эндометрия при внутриматочной патологии у женщин с бесплодием. Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2016. Доступно по: <https://sechenov.ru/upload/444470.pdf>. Ссылка активна на 05.03.2018.
8. Al-Turki H. A. Hysteroscopy as an investigation tool in recurrent implantation failure in vitro fertilization. Saudi. Med. J. 2018;39(3):243–246. doi: 10.15537/smj.2018.3.21379.
9. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. J. Hum. Reprod. Sci. 2015;8(3):121–129. doi: 10.4103/0974-1208.165153.

2015;8(3):121–129. doi: 10.4103/0974-1208.165153.

10. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

REFERENCES

1. Apolikhin O. I., Moskaleva N. G., Komarova V. A. Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2015;4:4–14. (In Russ).
2. Korsak V. S. Monitoring VRT. Registr VRT RARCh. Yubileinyi 20-i otchet za 2014 god. SPb: ООО «Laksheri Print»; 2014. (In Russ).
3. Vartanyan E. V. Preodolenie povtornykh neudach VRT. Dis. ... dokt. med. nauk. Moskva; 2012. Dostupno po: <http://www.dissercat.com/content/preodolenie-povtornykh-neudach-vrt>. Ssylka aktivna na 05.03.2018. (In Russ).
4. Simon A., Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). J. Assist. Reprod. Genet. 2012;29(11):1227–1239. doi: 10.1007/s10815-012-9861-4.
5. Maslova M. A. Podgotovka patsientok s besplodiem k programme ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya s uchetom molekulyarno-geneticheskikh markerov v endometrii. Dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2015. Dostupno po: http://science.ncagr.ru/upload/pdf/MaslovaMG_disser1.pdf. Ssylka aktivna na 05.03.2018. (In Russ).
6. Aleshkin V. A., Lozhkina A. N., Zagorodnyaya E. D. Immunologiya reproduksii: posobie dlya vrachei, ordinatorov i nauchnykh rabotnikov. Chita; 2004. Dostupno po: <http://www.pcenter.org.ua/biblioteka/repruktologija/b2.pdf>. Ssylka aktivna na 07.03.2018. (In Russ).
7. Arutyunyan N. A. Rol' immunologicheskikh narushenii endometriya pri vnutrimatochnoi patologii u zhenshchin s besplodiem. Dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2016. Dostupno po: <https://sechenov.ru/upload/444470.pdf>. Ssylka aktivna na 05.03.2018. (In Russ).
8. Al-Turki H. A. Hysteroscopy as an investigation tool in recurrent implantation failure in vitro fertilization. Saudi. Med. J. 2018;39(3):243–246. doi: 10.15537/smj.2018.3.21379.
9. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. J. Hum. Reprod. Sci. 2015;8(3):121–129. doi: 10.4103/0974-1208.165153.
10. Besplodnyi brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Pod red. Sukhikh G. T., Nazarenko T. A. 2-e izd. ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ).

УДК 618.17-55.23:613.888

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОК МЛАДШИХ И СТАРШИХ КУРСОВ

Шмидт А. А., Джигкаев М. А., Харкевич О. Н.

Кафедра акушерства и гинекологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия;

Для корреспонденции: Харкевич Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, e-mail: Kharkevich.olga@mail.ru

For correspondence: Olga N. Kharkevich, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, e-mail: Kharkevich.olga@mail.ru

Information about authors:

Shmidt A. A., <https://orcid.org/0000-0001-7346-2722>

Dzhigkaev M. A., <https://orcid.org/0000-0003-2210-2502>

Kharkevich O. N., <https://orcid.org/0000-0002-1663-7263>

РЕЗЮМЕ

Современное состояние репродуктивного здоровья студенческой молодежи, как в нашей стране, так и за рубежом, имеет ряд нерешенных проблем. Поэтому целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка состояния репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения студенток младших и старших курсов для выявления имеющихся проблем и разработки комплекса мер по их решению. Материалом исследования служили результаты ежегодных медицинских профилактических осмотров и добровольного анонимного анкетирования 200 студенток 1-го курса (группа 1) и 164 студенток 6-го курса (группа 2) медицинских высших учебных заведений. В работе также использованы методы экспертной оценки, системно-структурного анализа и статистической обработки полученных результатов с помощью компьютерного пакета программ Statistica v. 10. Результаты проведенного исследования выявили ряд достоверных различий состояния репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения, а также факторов, существенно на них влияющих, между студентками в группах исследования. Среди них – избыточная масса тела, дефицит массы тела, позднее начало менархе (в возрасте 15 лет и старше), нарушения менструальной функции, менструальные боли, распространённость вредных привычек и их рейтинг (курение, интернет-зависимость, алкоголь, булимия, неправильное питание, недосыпание, недостаточная двигательная активность, наркомания), раннее начало половой жизни, большое количество половых партнёров, недостаточное и нерациональное использование методов контрацепции, нежелательная беременность и медицинские аборт в анамнезе, увеличение гинекологической заболеваемости с возрастом и нежелание иметь детей. Результаты сравнительной оценки репродуктивного здоровья, контрацептивного поведения и индивидуальных намерений по реализации репродуктивной функции студенток выявили насущную необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на правильное формирование полового, контрацептивного и репродуктивного поведения молодёжи и позволяющих избежать репродуктивных проблем в будущем.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; репродуктивная функция; контрацепция; контрацептивное поведение; планирование семьи.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH AND CONTRACEPTIVE BEHAVIOR AMONG STUDENTS OF YOUNGER AND OLDER AGE GROUPS

Shmidt A. A., Dzhigkaev M. A., Kharkevich O. N.

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The current state of reproductive health of student youth both in our country and abroad has a number of unresolved problems. Therefore, the purpose of this study was a comparative assessment of the state of female reproductive health and contraceptive behavior among students of younger and older age groups to identify existing problems and develop a set of measures to address them. The material of the study was the results of annual medical preventive examinations and voluntary anonymous questioning of 200 1st year students (group 1) and 164 female students of the 6th year (group 2) of medical universities. The methods of expert evaluation, system-structural analysis and statistical processing of the results obtained using the computer software package Statistica v. 10. The results of the study revealed a number of significant differences in the state of reproductive health and contraceptive behavior, as well as the factors that significantly influenced them, among students in the study groups. Among them – overweight, weight loss, late menarche (at the age of 15 and over), menstrual irregularities and pains, the prevalence of bad habits and their rating (smoking, Internet addiction, alcohol, bulimia, malnutrition, lack of motor activity, drug addiction), early onset of sexual activity, a large number of sexual partners, inadequate and irrational use of contraceptive methods, unwanted pregnancies and medical abortions in the anamnesis, an increase in gynecological incidence with age and an unwillingness to have children. The results of a comparative

assessment of reproductive health, contraceptive behavior and individual intentions for the implementation of the reproductive function of female students have revealed the urgent need to develop a set of measures aimed at the correct formation of sexual, contraceptive and reproductive behavior of young people and avoiding reproductive problems in the future.

Key words: reproductive health; reproductive function; contraception; contraceptive behavior; family planning.

Репродуктивное здоровье является важнейшей частью общего здоровья и занимает центральное место в развитии человека. Репродуктивное здоровье касается личных и в высшей степени ценных аспектов жизни. Являясь отражением качества здоровья в детском и подростковом возрасте, поддерживая воспроизводство, оно также создает основу для обеспечения здоровья по прошествии репродуктивных лет жизни, как женщин, так и мужчин, и определяет последствия, передаваемые от поколения к поколению. Репродуктивное здоровье означает возможность удовлетворенной и безопасной сексуальной жизни, способность к воспроизведению (рождению детей) и возможность решать, когда и как часто это делать. Это означает также и право доступа к соответствующим услугам в области здравоохранения, позволяющим женщине безопасно перенести беременность и роды, и обеспечивающим наилучшую возможность родить здорового ребенка [1–4]. Контрацептивное поведение – важная составляющая охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи, однако неправильное контрацептивное поведение может стать фактором риска развития нарушений репродуктивной функции [3; 5; 6]. Согласно результатам многочисленных исследований, состояние репродуктивного здоровья студенческой молодежи, как в нашей стране, так и за рубежом, имеет ряд нерешенных проблем [7–12].

Поэтому целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка состояния репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения студенток младших и старших курсов для выявления имеющихся проблем и разработки комплекса мер по их решению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели материалом исследования служили результаты ежегодных медицинских профилактических осмотров и добровольного анонимного анкетирования 200 студенток 1-го курса (группа 1) и 164 студенток 6-го курса (группа 2) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова и Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Анкета-опросник добровольного анонимного анкетирования для самооценки репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения была разработана нами на основе выделения основных паттернов первич-

ной оценки женского репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения с учётом литературных данных [4; 5; 7; 13]. В их перечень вошли антропометрические показатели, характеристики менструальной функции (включая возраст менархе), наличие вредных привычек (их конкретизация – курение, наркомания, токсикомания, алкоголь, булимия, интернет-зависимость и другие), возраст начала половой жизни, паритет половых партнеров, беременностей, родов, аборт и методов контрацепции, анамнез контрацептивного поведения, наличие гинекологических заболеваний и сопутствующей экстрагенитальной патологии, а также индивидуальные намерения по реализации собственной репродуктивной функции. Методической основой исследования явился системный подход. В работе использованы методы экспертной оценки, системно-структурного анализа и статистической обработки полученных результатов с помощью компьютерного пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антропометрические показатели, возраст и индекс массы тела (ИМТ) студенток в группах исследования представлены в таблице 1.

Возраст студенток в группе 1 составил от 16 до 19 лет (в среднем – $16,6 \pm 0,07$ лет) и был существенно меньше, чем в группе 2 (от 20 до 26 лет, $p_{\chi^2} < 0,05$; в среднем – $22,1 \pm 0,05$ лет, $P_{t\text{-test}} < 0,05$), что связано с возрастными критериями включения в группы исследования. Средний показатель роста студенток группы 2 был статистически значимо больше, чем группы 1 ($166,6 \pm 0,46$ см и $163,8 \pm 0,50$ см соответственно, $P_{t\text{-test}} < 0,05$). В тоже время средний показатель ИМТ в группе 1 достоверно превышал таковой в группе 2 ($21,4 \pm 0,22$ и $20,8 \pm 0,20$ соответственно, $p_{t\text{-test}} < 0,05$), что связано с распределением удельного веса ИМТ в группах 1 и 2. Удельный вес студенток с дефицитом массы тела в группе 1 был в 1,8 раза (на 74,3 %) меньше, чем в группе 2 (21 (10,5 %) и 30 (18,3 %) соответственно, $P_{\chi^2} < 0,05$). Избыточная масса тела в группе 1 встречалась в 1,7 раза (на 71,6 %) чаще, чем в группе 2 (23 (11,5 %) и 11 (6,7 %) соответственно, $P_{\chi^2} < 0,05$).

Сравнительная характеристика менструальной функции в группах представлена в таблице 2.

Таблица 1

Показатели возраста, антропометрических данных и ИМТ в группах

Показатели	Группы исследования	
	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет – $M \pm m$ – разброс (min–max)	16,6 $\pm$ 0,07 (16–19)	22,1 $\pm$ 0,05* (20–26)**
Рост, см – $M \pm m$ – разброс (min–max)	163,8 $\pm$ 0,50 (148–180)	166,6 $\pm$ 0,46* (156–180)
Масса тела, кг – $M \pm m$ – разброс (min–max)	57,4 $\pm$ 0,67 (38–100)	57,8 $\pm$ 0,60 (43–75)
ИМТ, кг/м ² – $M \pm m$ – разброс (min–max)	21,4 $\pm$ 0,22 (15,0–33,4)	20,8 $\pm$ 0,20* (16,4–29,7)

Примечание: статистически значимые различия между группами 1 и 2: * – по критерию соответствия Стьюдента (t-test), $p_{t\text{-test}} < 0,05$; ** – по критерию соответствия χ^2 , $p_{\chi^2} < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика менструальной функции в группах

Показатели	Группы исследования	
	Группа 1	Группа 2
Возраст менархе, лет – $M \pm m$ – разброс (min–max)	12,7 $\pm$ 0,09 (9–16)	12,8 $\pm$ 0,10 (10–22)**
Продолжительность менструального цикла, дней – $M \pm m$ – разброс (min–max)	26,2 $\pm$ 0,22 (20–36)	29,1 $\pm$ 0,20* (21–40)
Длительность менструации, дней – $M \pm m$ – разброс (min–max)	5,3 $\pm$ 0,08 (3–9)	5,4 $\pm$ 0,10 (3–7)
Регулярность менструального цикла, n (%) – регулярный – нерегулярный	171 (85,5) 29 (14,5)	144 (87,8) 20 (12,2)
Величина менструальной кровопотери, n (%) – скудная – умеренная – обильная – очень обильная	1 (0,5) 131 (65,5) 62 (31,0) 6 (3,0)	4 (2,4)** 107 (65,2) 49 (29,9) 4 (2,4)
Менструальные боли, n (%) – отсутствуют – умеренные – сильные – очень сильные	27 (13,5) 110 (55,0) 46 (23,0) 17 (8,5)	26 (15,9) 94 (57,3) 34 (20,7) 10 (6,1)**

Примечание: статистически значимые различия между группами 1 и 2: * – по критерию соответствия Стьюдента (t-test), $p_{t\text{-test}} < 0,05$; ** – по критерию соответствия χ^2 , $p_{\chi^2} < 0,05$.

Средний возраст менархе в группах существенно не отличался, однако разброс показателя от минимальных до максимальных возрастных значений в группе 2 выявил их более позднее наступление, чем в группе 1 (10–22 и 9–16 лет соответственно, $p_x^2 < 0,05$). Так, удельный вес студенток с поздним возрастом менархе (15 лет и старше) в группе 2 составил 9,8 % (16 случаев), что было в 1,6 раза (на 63,3 %) чаще, чем в группе 1 (6 % (12 случаев), $p_x^2 < 0,05$). Раннее начало менархе в возрасте до 9 лет имелось у 2 (1 %) студенток группы 1. Средняя продолжительность менструального цикла и длительность менструаций в группах существенно не отличались. Нерегулярными менструациями в группе 1 были несколько чаще, чем в группе 2 (14,5 % и 12,2 % соответственно, $p_x^2 > 0,05$). Результаты самооценки величины менструальной кровопотери выявили скудные менструации у 2,4 % студенток группы 2, что было в 4,8 раза (на 380 %) больше, чем в группе 1 (0,5 %, $p_x^2 < 0,05$). Частота умеренной, обильной и очень обильной менструальной кровопотери в группах существенно не отличалась. Наличие очень обильных менструаций указали 6 (3 %) студенток группы 1 и 4 (2,4 %) группы 2.

Результаты анализа самооценки менструальных болей показали, что безболезненными менструациями в группе 1 были несколько реже, чем в

группе 2. В тоже время, студентки группы 1 указывали на сильную и очень сильную менструальную боль достоверно чаще, чем студентки группы 2 (63 (31,5 %) и 44 (26,8 %) соответственно, $p_x^2 < 0,05$). Без приёма медикаментозных обезболивающих препаратов во время менструации обходились 53 (26,5 %) и 41 (25 %) студенток групп 1 и 2 соответственно ($p_x^2 > 0,05$). Приём медикаментозных обезболивающих препаратов во время менструации в группах 1 и 2 составил соответственно: редко – 85 (42,5 %) и 62 (37,8 %), $p_x^2 > 0,05$; часто – 35 (17,5 %) и 21 (12,8 %), $p_x^2 = 0,05$; постоянно – 27 (13,5 %) и 40 (24,4 %), $p_x^2 < 0,05$. На эффективность медикаментозного обезболивания менструаций в группах 1 и 2 указали соответственно – 92,9 % и 93,5 % студенток, на отсутствие эффекта – 7,1 % и 6,5 % ($p_x^2 > 0,05$).

Результаты добровольного анонимного анкетирования выявили вредные привычки у 64 (32 %) студенток группы 1 и у 54 (32,9 %) группы 2 ($p_x^2 > 0,05$). Системно-структурный анализ вредных привычек показал распределение их количества и структуру в группах исследования (рис. 1). Распределение количества вредных привычек у студенток в группах 1 и 2 составило соответственно: одна вредная привычка – 45 (22,5 %) и 35 (21,3 %), $p_x^2 > 0,05$; две – 11 (5,5 %) и 15 (9,2 %), $p_x^2 < 0,05$; три и более – 8 (4 %) и 4 (2,4 %), $p_x^2 < 0,05$.

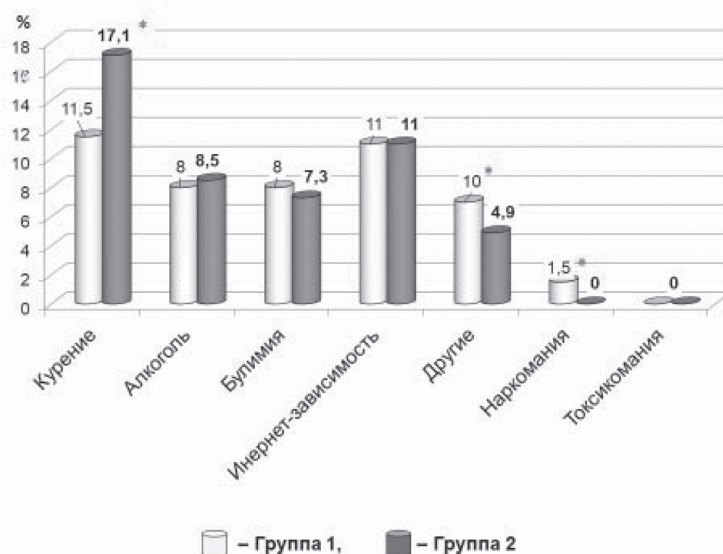


Рис. 1. Структура вредных привычек у студенток в группах исследования, где * – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия χ^2 ($p_x^2 < 0,05$).

Студентки младших и старших курсов указывали одинаково часто на наличие таких вредных привычек, как алкоголь-зависимость (16 (8 %) и 14 (8,5 %) соответственно, $p_x^2 > 0,05$), булимия (16 (8 %) и 12 (7,3 %) соответственно, $p_x^2 > 0,05$) и интернет-зависимость (22 (11 %) и 18 (11 %) соответственно, $p_x^2 > 0,05$). Курящих среди

студенток старших курсов было в 1,5 раза (на 48,7 %) статистически значимо больше, чем среди студенток младших курсов (28 (17,1 %) и 23 (11,5 %) соответственно, $p_x^2 < 0,05$). В тоже время частота наркомании и других вредных привычек у студенток младших курсов была значительно выше, чем у студенток старших курсов

(наркомания – 3 (1,5 %) и 0 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$; другие вредные привычки – 14 (7 %) и 8 (4,9 %) соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$). В числе других вредных привычек студентки указывали неправильное и нездоровое питание (фаст-фуд, сладкие кулинарные изделия и напитки), не со-

блюдение режима сна и бодрствования, недосыпание, недостаточную двигательную активность из-за лени и другие.

Сравнительная характеристика половой жизни в группах исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика половой жизни в группах исследования

Характеристика половой жизни	Группы исследования	
	Группа 1	Группа 2
Живут половой жизнью, n (%)	30 (15 %)	151 (92,1 %)*
Не живут половой жизнью, n (%)	170 (85 %)	13 (7,9 %)**
Возраст начала половой жизни:		
– $M \pm m$, лет	$16,4 \pm 0,07$	$17,9 \pm 0,14^*$
– разброс (min–max), лет	(15–18)	(12–22)
– подростковый (до 16 лет), n (%)	7 (3,5 %)	13 (7,9 %)**
– юношеский (16–18 лет), n (%)	23 (11,5 %)	91 (55,5 %)**
Количество половых партнёров:		
– $M \pm m$	$1,5 \pm 0,06$	$2,2 \pm 0,11^*$
– разброс (min–max)	(1–3)	(1–7)**

Примечание: статистически значимые различия между группами 1 и 2: * – по критерию соответствия Стьюдента (t-test), $p_{t\text{-test}} < 0,05$; ** – по критерию соответствия χ^2 , $p_{\chi^2} < 0,05$.

Удельный вес студенток, живущих половой жизнью, в группе 2 был в 6,1 раза статистически достоверно выше, чем в группе 1 (92,1 % и 15 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$). Средний возраст начала половой жизни был более ранним в группе 1 ($p_{t\text{-test}} < 0,05$), однако начало половой жизни в подростковом периоде (до 16 лет) в группе 1 ре-

гистрировалось в 2,3 раза (на 127,5 %) реже, чем в группе 2 (7 (3,5 %) и 13 (7,9 %) соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$). Среднее количество половых партнёров у студенток группы 2 было значительно большим, чем в группе 1 ($2,2 \pm 0,11$ и $1,5 \pm 0,06$ соответственно, $p_{t\text{-test}} < 0,05$). Структура количества половых партнёров представлена на рисунке 2.

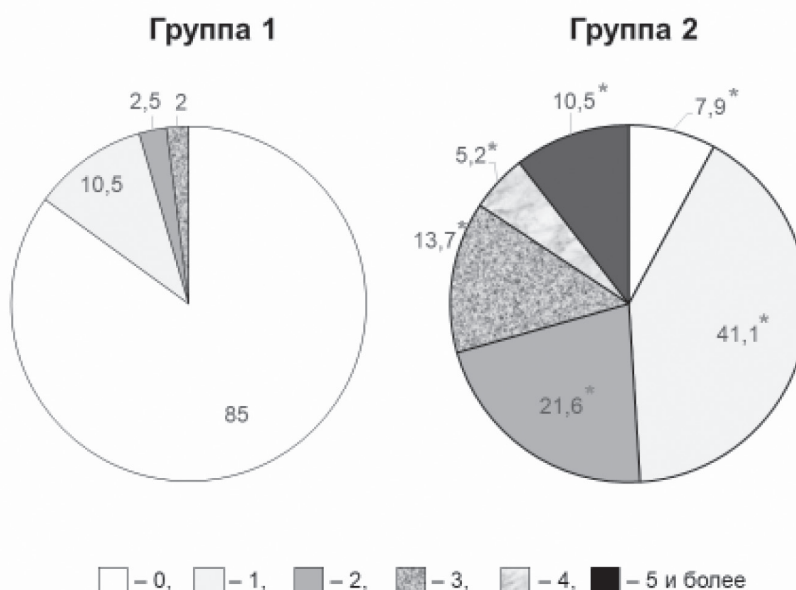


Рис. 2. Структура количества половых партнёров в группах исследования, где * – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия χ^2 ($p_{\chi^2} < 0,05$).

В группе 1 на наличие одного полового партнёра указала 21 (10,5 %) студентка, двух – 5 (2,5 %), трёх – 4 (2 %). В группе 2 количество половых партнёров было статистически достоверно большим. Так, 1 половой партнёр был у 67 (41,1 %) студенток, 2 – у 35 (21,6 %), 3 – у 22 (13,7 %), 4 – у 9

(5,2 %), 5 и более – у 17 (10,5 %) анкетированных ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа контрацептивного поведения студенток, живущих половой жизнью, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа контрацептивного поведения студенток, живущих половой жизнью, n (%)

Характеристика контрацептивного поведения	Группы исследования			
	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=151)	
	n	%	n	%
Использование контрацепции:				
– не используют	7	23,3	14	9,3*
– иногда используют	4	13,3	19	12,6
– постоянно используют	19	63,4	118	78,1*
Методы контрацепции:				
– мужской презерватив	20	66,7	89	58,9
– вагинальные спермициды	–	0	2	1,3
– оральные контрацептивы	3	10,0	35	23,2*
– прерванный половой акт	2	6,7	71	47,0*
– календарный метод	1	3,3	4	2,6
– внутриматочный контрацептив	–	–	–	–
Количество методов контрацепции:				
– 1	20	66,7	83	54,9*
– 2	3	10,0	43	28,5*
– 3	–	0	11	7,3*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами 1 и 2 по критерию соответствия χ^2 , $p_{\chi^2} < 0,05$.

Удельный вес не использующих контрацепцию студенток в группе 1 был статистически значимо больше, чем в группе 2 (23,3 % и 9,3 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$). Доля постоянно использующих контрацепцию была существенно выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (78,1 % и 63,4 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,05$). Самым распространённым методом контрацепции в группах 1 и 2 явился мужской презерватив. Студентки старших курсов значительно чаще использовали прерванный половой акт и комбинированные оральные контрацептивы (КОК), чем студентки младших курсов. Календарный метод контрацепции и вагинальные спермициды применялись в единичных случаях, внутриматочная контрацепция не использовалась.

Из 35 студенток 6-го курса, использующих КОК, джес принимали 17 (48,6 %), ярину и логест – по 7 (20 %) человек каждый, 4 студентки не помнили название КОК, который принимали. Продолжительность применения КОК составила от 1 месяца до 3 лет, в среднем – $17,8 \pm 2,55$ месяцев. На побочные эффекты КОК указали 11 (31,4 %) чело-

век (тошнота и масталгия – 8, отёки и усиление аппетита – 3, аллергия – 2).

Беременности в анамнезе имелись у 18 (11 %) студенток группы 2, из них аборт было в 3,5 раза больше, чем родов – 14 (8,5 %) и 4 (2,4 %) соответственно ($p_{\chi^2} < 0,05$). Из методов прерывания беременности применялись медикаментозный аборт – 10 (6,1 %) и выскабливание матки – 4 (2,4 %). Внематочных беременностей и самопроизвольных выкидышей не было.

Гинекологические заболевания имелись у 39 (23,8 %) студенток группы 2 и у 7 (3,5 %) группы 1 ($p_{\chi^2} < 0,05$), из них несколько заболеваний было у 3 (1,8 %) и 1 (0,5 %) человек соответственно. В группе 1 выявлялись вульвовагинальный кандидоз – 3 (1,5 %) случая, функциональные кисты яичников – 2 (1 %) случая, генитальный эндометриоз, острый бартолинит и генитальный инфантилизм – по 1 (0,5 %) случаю каждый. В группе 2 диагностировались доброкачественные заболевания шейки матки – 17 (10,4 %) случаев, доброкачественные новообразования яичников

– 8 (4,9 %), аднексит и синдром поликистозных яичников – по 5 (3 %) случаев каждый, нарушение функции яичников – 3 (1,8 %) случая, апоплексия яичника и вульвовагинальный кандидоз – по 2 (1,2 %) случая каждый.

Одним из важнейших вопросов репродук-

тивного здоровья и контрацептивного поведения является реализация репродуктивной функции. Поэтому мы провели сравнительную оценку индивидуальных намерений по реализации собственной репродуктивной функции в группах исследования (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика индивидуальных намерений по реализации собственной репродуктивной функции студенток в группах 1 и 2, n (%)

Планируемое количество детей в семье	Группы исследования			
	Группа 1		Группа 2	
	n	%	n	%
– не планируют иметь детей	18	9,0	5	3,0*
– одного	17	8,5	19	11,6
– двух	96	48,0	98	59,8
– трёх	49	24,5	27	16,4*
– четырёх и более	4	2,0	8	4,9*
– не определились	16	8,0	7	4,3*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами 1 и 2 по критерию соответствия χ^2 , $p < 0,05$.

Удельный вес студенток, планирующих иметь одного, двух, а также трёх и более детей, в обеих группах существенно не отличался. Наибольшее количество студенток планируют иметь только двух детей. Доля не определившихся с планами была в 1,9 раза (на 86 %) достоверно больше в группе 1 по сравнению с группой 2, что, вероятно, объясняется существенной разницей в возрасте между группами. Особую озабоченность вызывает когорта студенток, не планирующих иметь детей в будущем. Доля таких студенток в группе 1 была в 3 раза (на 200 %) достоверно больше, чем в группе 2. Таким образом, намерения студенток по реализации собственной репродуктивной функции, возможно, являются отражением самооценки их репродуктивного здоровья, которая в ряде случаев может быть субъективной или недостаточно обоснованной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали значительную распространённость факторов риска для репродуктивного здоровья студенток-медиков. Основные из них – вредные привычки (32–33 %), нерациональное половое и контрацептивное поведение, и, как следствие, высокий удельный вес аборт (8,5 %) и гинекологических заболеваний (23,8 %) у студенток старших курсов. На значительную распространённость алкоголизма, наркомании, токсикомании и других вредных привычек у студентов-медиков, которые часто используются для снятия стресса, указывают ре-

зультаты исследований Куценко И. П. (2012), Козачук Л. В. (2015), Павловой Л. А. (2016) и других авторов [6; 8; 9; 14]. Каждая третья молодая женщина в Российской Федерации имеет вредные привычки, которые были сформированы в годы студенчества [2]. В работах Сажиной Н. С. (2014), Стеценко А. П. (2016) и Говязиной Т. Н. (2017) также сделан вывод о неэффективности защиты репродуктивного здоровья учащейся молодежи в период отложенной рождаемости. Это – раннее начало половой жизни, наличие интимных отношений, которые не подразумевают вступление в брак и рождение детей, либерализация сексуальных установок, частая смена половых партнеров, которые ведут к росту гинекологической заболеваемости, и в дальнейшем – к репродуктивным проблемам (бесплодию, невынашиванию, перинатальной патологии) [5; 12]. На нерациональное контрацептивное поведение студенток-медиков и распространённость аборт указывают в публикациях многие авторы [5; 7; 10; 11]. По мнению большинства исследователей, рост гинекологической заболеваемости студенческой молодёжи является актуальной проблемой репродуктивной медицины, которая требует комплексного и безотлагательного решения [2; 5–7; 10; 11; 13; 14].

Таким образом, проведенное исследование посвящено актуальной проблеме современной медицины – сохранению репродуктивного здоровья студенческой молодёжи. Его результаты не противоречат современным научным дан-

ВЫВОДЫ

Результаты исследования выявили ряд достоверных различий состояния репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения, а также факторов, существенно на них влияющих, между студентками младших и старших курсов, которые позволяют заключить следующее:

1. Избыточную массу тела достоверно чаще (в 1,7 раза) имели студентки группы 1, а дефицит массы тела – существенно чаще (в 1,8 раза) студентки группы 2.

2. Характерными особенностями менструальной функции в группе 1 являлись достоверно более частые менструальные боли сильной и очень сильной интенсивности, а также несколько более частые нерегулярные менструальные циклы. Для группы 2 было характерно достоверно более частое (в 1,6 раза) позднее начало менархе (в возрасте 15 лет и старше), а также значительно более частые (в 4,8 раза) скудные менструации.

3. Распространённость вредных привычек в группах 1 и 2 составила 32 % и 32,9 % соответственно. Первое рейтинговое место среди вредных привычек заняло курение, частота которого в группе 2 была в 1,5 раза выше, чем в группе 1 (11,5 % и 17,1 % соответственно), второе рейтинговое место – интернет-зависимость (11 %). Третье место в группе 1 заняли другие вредные привычки (10 %) – неправильное питание, недосыпание, недостаточная двигательная активность, которые в группе 2 составили 4,9 %. Распространённость алкоголя и булимии в обеих группах составила 7,3–8,5 %, наркомании – 1,5 % в группе 1.

4. Удельный вес живущих половой жизнью в группе 2 был в 6,1 раза статистически достоверно выше, чем в группе 1 (92,1 % и 15 % соответственно). Раннее начало половой жизни в подростковом периоде (до 16 лет) было достоверно чаще (в 2,3 раза) в группе 2. Среднее и максимальное количество половых партнёров в группе 2 было статистически достоверно большим, чем в группе 1.

5. Удельный вес не использующих контрацепцию студенток в группе 1 был статистически значимо больше, чем в группе 2 (23,3 % и 9,3 %). Доля постоянно использующих контрацепцию была существенно выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (78,1 % и 63,4 %). Наиболее распространённым методом контрацепции в группах 1 и 2 явился мужской презерватив (66,7 % и 58,9 %). Студентки старших курсов значительно чаще использовали прерванный половой акт и КОК. Вагинальные спермициды и календарный метод контрацепции использовались в единичных случаях.

6. Беременность в анамнезе имели 11 % студенток группы 2, из них аборт было в 3,5 раза больше, чем родов (8,5 % и 2,4 % соответственно). Частота гинекологической патологии в группе 2 была

в 6,8 раза достоверно чаще, чем в группе 1.

7. Результаты сравнительной оценки репродуктивного здоровья, контрацептивного поведения и индивидуальных намерений по реализации репродуктивной функции студенток выявили насущную необходимость разработки комплекса мер, направленных на правильное формирование полового, контрацептивного и репродуктивного поведения молодёжи и позволяющих избежать репродуктивных проблем в предстоящей жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э. К., Кулакова В. И., Радзинского В. Е., Савельевой Г. М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Репродуктивное здоровье населения России – 2011: резюме отчета. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2012. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf. Ссылка активна на 04.03.2018.
3. Cunningham F. G., Leveno K. J., Bloom S. L., Spong C. Y., Dashe J. S., Hoffman B. L., Casey B. M., Sheffield J. S., eds. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2014.
4. Сизюхина Н. Н., Заросликова Л. А., Дьячкова М. Г., Крутова В. А., Шукина Е. Г. Междисциплинарный анализ репродуктивного и соматического здоровья женской популяции. Под ред. Санникова А. Л., Баранова А. Н. Архангельск: СГМУ; ГУП «Солombsальская типография» («Солти»); 2007.
5. Говязина Т. Н., Уточкин Ю. А. Контрацептивное поведение как фактор риска для репродуктивного здоровья студентов младших курсов медицинского университета. Анализ риска здоровью. 2017;2:88–95. doi: 10.21668/health.risk/2017.2.09.
6. Козачук Л. В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у студентов. Научный альманах. 2015;8(10):496–498. doi: 10.17117/na.2015.08.496.
7. Зайцева М. А., Шаматонova Г. Л. Репродуктивное здоровье студенческой молодежи: состояние и проблемы. V Международная научно-практическая конференция «Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности», посвященной 25-летию социальной работы в России; Декабрь 8–9, 2016. Доступно по: <https://elib.grsu.by/katalog/568090pdf.pdf?d=true>. Ссылка активна на 10.03.2018.
8. Павлова Л. А., Ермолаева Е. В. Здоровье и здоровый образ жизни российского студенчества.

Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6(1):101–102.

9. Пахомова Ж. В. Уровень информированности студентов в вопросах охраны репродуктивного здоровья. Здоровье и образование в XXI веке. 2011;13(4):391–392.

10. Пахомова Ж. В., Пахомова А. И., Пахомова Н. И. Распространенность вредных привычек среди студенческой молодежи как показатель отношения к своему здоровью. Здоровье и образование в XXI веке. 2012;14(1):161–162.

11. Петров Ю. А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;5–5:751–753.

12. Сажина Н. С. Охрана репродуктивного здоровья подростков как проблема социальной безопасности России. Сборники конференций НИЦ «Социосфера». 2014;27:21–23.

13. Долгих Т. И., Чекарчев Г. В., Сербасов Д. А., Кадцына Т. В. Опыт разработки прогностической модели для оценки состояния репродуктивного здоровья социально-адаптированной молодежи. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013;123(8):97–101.

14. Куценко И. П., Кравцова Е. И., Данилова Н. Р., Хорольская А. Е. Разработка и внедрение информационно-образовательной программы по охране репродуктивного здоровья студентов. Международный журнал экспериментального образования. 2012;4–2:130–133.

REFERENCES

1. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Ailamazyan E. K., Kulakova V. I., Radzinskogo V. E., Savelevoi G. M. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).

2. Reproktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii – 2011: rezyume otcheta. M.: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki, 2012. Dostupno po: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf. Ssylka aktivna na 04.03.2018. (In Russ).

3. Cunningham F. G., Leveno K. J., Bloom S. L., Spong C. Y., Dashe J. S., Hoffman B. L., Casey B. M., Sheffield J. S., eds. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2014.

4. Szyukhina N. N., Zaroslikova L. A., D'yachkova M. G., Krutova V. A., Shchukina E. G. Mezhdistsiplinarnyi analiz reprodktivnogo i somaticheskogo zdorov'ya zhenskoi populyatsii. Pod red. Sannikova A. L., Baranova A. N. Arkhangel'sk:

SGMU; GUP «Solombal'skaya tipografiya» («Solti»); 2007. (In Russ).

5. Govyazina T. N., Utochkin Yu. A. Contraceptive behavior as risk factor for reproductive health of junior students attending a medical university. Analiz riska zdorov'yu. 2017;2:88–95. doi: 10.21668/health.risk/2017.2.09. (In Russ).

6. Kozachuk L. V. Reproductive health disorders prevention among students. Nauchnyi al'manakh. 2015;8(10):496–498. doi: 10.17117/na.2015.08.496. (In Russ).

7. Zaitseva M. A., Shamatonova G. L. Reproktivnoe zdorov'e studencheskoi molodezhi: sostoyanie i problemy. V Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Formy i metody sotsial'noi raboty v razlichnykh sferakh zhiznedejatel'nosti», posvyashchennoi 25-letiyu sotsial'noi raboty v Rossii; Dekabr' 8–9, 2016. Dostupno po: <https://elibrary.by/katalog/568090pdf.pdf?d=true>. Ssylka aktivna na 10.03.2018. (In Russ).

8. Pavlova L. A., Ermolaeva E. V. Zdorov'e i zdorovyi obraz zhizni rossiiskogo studenchestva. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2016;6(1):101–102. (In Russ).

9. Pakhomova Zh. V. Uroven' informirovannosti studentov v voprosakh okhrany reprodktivnogo zdorov'ya. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2011;13(4):391–392. (In Russ).

10. Pakhomova Zh. V., Pakhomova A. I., Pakhomova N. I. Rasprostranennost' vrednykh privyчек sredi studencheskoi molodezhi kak pokazatel' otnosheniya k svoemu zdorov'yu. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2012;14(1):161–162. (In Russ).

11. Petrov Yu. A. The features of contraceptive behavior of the medical students. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;5–5:751–753. (In Russ).

12. Sazhina N. S. Okhrana reprodktivnogo zdorov'ya podrostkov kak problema sotsial'noi bezopasnosti Rossii. Sborniki konferentsii NITs «Sotsiosfera». 2014;27:21–23. (In Russ).

13. Dolgih T. I., Chekmarev G. V., Serbasov D. A., Kadtsyna T. V. Creation experience of predictive model to assess the reproductive health status of social-adapted youngs. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk). 2013;123(8):97–101. (In Russ).

14. Kutsenko I. P., Kravtsova E. I., Danilova N. R., Khorol'skaya A. E. Razrabotka i vnedrenie informatsionno-obrazovatel'noi programmy po okhrane reprodktivnogo zdorov'ya studentov. Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2012;4–2:130–133. (In Russ).

ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ КАРЦИНОМА У ПАЦИЕНТКИ С АТИПИЧНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКА

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Аравина О. Р.

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия;

Для корреспонденции: Аравина Оксана Романовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: dr.omaslova@gmail.com

For correspondence: Oksana R. Aravina, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Samara State Medical University, e-mail: dr.omaslova@gmail.com

Information about authors:

Kalinkina O. B., <https://orcid.org/0000-0002-1828-3008>

Tezikov Y. V., <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>

Lipatov I. S., <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>

Aravina O. R., <https://orcid.org/0000-0002-2107-1508>

РЕЗЮМЕ

Рак яичника – одна из наиболее распространенных форм онкогинекологической патологии яичника, встречающаяся у 4,4 % женщин. Чаще всего он выявляется у женщин в постменопаузе, но может также встречаться у пациенток репродуктивного возраста. В современной литературе описано несколько случаев эндометриоидной карциномы у пациенток моложе 30 лет. В описываемом нами клиническом случае высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома Ia стадии в сочетании с атипичным эндометриозом яичника была обнаружена у 23-летней пациентки. При проведении магнитно-резонансной томографии органов малого таза была выявлена локализация опухоли в одном яичнике без распространения на маточную трубу. Окончательный объем оперативного вмешательства при этой патологии определяется интраоперационно. Овариоэктомия с гистерэктомией широко применяется у пациенток в постменопаузе либо реализовавших свою репродуктивную функцию. В данном клиническом примере криоконсервация эмбрионов перед выполнением оперативного лечения в сочетании с химиотерапией после уточнения стадии и метастазирования процесса могли бы быть методом выбора ведения данной пациентки. Однако такой подход не лишен риска рецидивирования и метастазирования процесса. Учитывая это, необходима тщательная оценка всех факторов риска и индивидуальный отбор пациенток для возможности реализации репродуктивной функции после оперативного лечения и проведенной химиотерапии самостоятельно либо с помощью суррогатного материнства.

Ключевые слова: эндометриоидная карцинома; эндометриоз; фертильность; репродуктивная функция; бесплодие.

ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA COEXISTING ATYPICAL OVARIAN ENDOMETRIOSIS

Kalinkina O. B., Tezikov Y. V., Lipatov I. S., Aravina O. R.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Ovarian cancer is the most common oncological disease with 4,4 % prevalence in women. The most frequently ovarian cancer is diagnosed in postmenopausal women however it also can affect women of the reproductive age. In an up-to-date literature there are few reports of ovarian cancer diagnosed in women under 30 years old. In current issue we report highly differentiated endometrioid adenocarcinoma stage 1a found in 23-year-old lady with coexisting atypical endometriosis in unilateral ovary. Magnetic resonance imaging confirmed localization of the tumor within the ovary. In this case surgical treatment should be the managing option but for exact level of resection intraoperative data should be considerate. Ovariectomy and hysterectomy are more likely to be performed in postmenopausal females and women who already have realized their reproductive plans. Cryoconservation of the ovaries followed by fertility sparing surgery and chemotherapy might be an option. Thus the reported lady might benefit from fertility sparing techniques in one hand there are high risks of recurrence of malignancy on another hand. Considering this individual approach based on risk factors meticulous analysis should be used for patient's selection in order to preserve their fertility.

Key words: endometrioid adenocarcinoma; endometriosis; fertility; reproductive function; infertility.

В современной литературе широко признается факт, что эндометриоз яичника может трансформироваться в злокачественную опухоль [1; 2]. В клинических наблюдениях описан один случай эндометриоидной карциномы на 147 случаев эндометриоидных кист яичников, следовательно, частота встречаемости рака – 0,7 % всех случаев

эндометриоза яичников [1]. Две наиболее часто выявляемые гистопатологические формы – это светлоклеточная аденокарцинома и эндометриоидная аденокарцинома. Рак яичника – одна из наиболее распространенных форм онкогинекологической патологии яичника, встречающаяся у 4,4 % женщин [1–3]. Чаще всего он выявляется у жен-

щин в постменопаузе, но может также встречаться у пациенток репродуктивного возраста [4; 5]. В литературных источниках встречаются единичные описания клинических случаев выявленной эндометриоидной карциномы у пациенток моложе 30 лет [6]. На момент написания статьи описаны немногочисленные случаи сохранения фертильности у пациенток с выявленным раком яичников, желающих реализовать свою репродуктивную функцию [7–9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась пациентка 23 лет, не рожавшая и не планировавшая беременность, с нормальным индексом массы тела (20 кг/м^2), которая предъявляла жалобы на ациклические маточные кровотечения, не имевшие связь с менструальным циклом. Менархе у пациентки с 13 лет, менструации – нерегулярные, иногда с задержками до 3–4 месяцев. У пациентки не было диагноза сахарный диабет и верифицированного состояния гиперэстрогении по данным гормонального обследования, отсутствовала патология со стороны системы гемостаза крови. Онкологический анамнез со стороны ближайших родственников – не отягощен.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении гистероскопии с биопсией – патологии со стороны эндометрия обнаружено не было. По данным ультразвукового исследования также не было обнаружено неоднородности структуры эндометрия, однако обнаружена киста левого яичника неоднородной эхогенности диаметром 34 мм предположительно, по данным сонографии, эндометриоидного происхождения. При биохимическом анализе онкомаркер крови СА-125 был значительно повышен до 98 Ед/мл, что послужило причиной направления пациентки к онкогинекологу для дальнейшего уточнения диагноза. При дообследовании в условиях онкогинекологической службы обнаружен также повышенный раковый эмбриональный антиген (РЭА) более 10 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлена локализация опухоли в одном яичнике с распространением на маточную трубу. При проведении компьютерной томографии органов малого таза не найдено метастазирования в региональные лимфатические узлы, при рентгенографии легких – данных за метастазы не получено. Пациентке проведено хирургическое лечение – одностороннее удаление придатков, биопсия контралатеральных придатков с последующим назначением курса химиотерапии, поставлен диагноз – С 56 рак яичника T1aN0M0 G1 I клиническая группа.

При морфологическом исследовании опера-

ционного материала было обнаружено единичное образование в яичнике размерами 31x28 мм, по данным гистологического заключения – эндометриодная аденокарцинома и очаги эндометриоза с присутствием эндометриальных, стромальных и эпителиальных клеток с клеточным полиморфизмом и возможной митотической активностью, то есть атипический эндометриоз. При биопсии контралатерального яичника интраоперационно данных за двусторонний процесс не получено, мазки-отпечатки из брюшной полости – без реактивных изменений эндотелия.

На момент написания статьи состояние здоровья пациентки – удовлетворительное, данных за метастазирование и рецидивирование процесса не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описываемом нами клиническом случае у пациентки на момент установления диагноза не было постоянного полового партнера, и отсутствовали планы по реализации репродуктивной функции. Для таких случаев, когда криоконсервация своих эмбрионов перед выполнением хирургического лечения и химиотерапии невозможна ввиду отсутствия желательного донора сперматозоидов, в современной практике ведения пациенток методами вспомогательных репродуктивных технологий применяется методика культивирования и созревания незрелых ооцитов *in vitro* (In vitro maturation, IVM), полученных из хирургически резецированных яичников. На сегодняшний момент, по данным литературы, исследователи добились не только успешного созревания ооцитов и их оплодотворения, но и в 2013 году описана впервые одноплодная беременность после переноса эмбрионов, завершившаяся живорождением у пациентки с раком яичников IIIc стадии, у которой была проведена органосохраняющая операция [6].

К глобальным факторам риска развития онкологических заболеваний, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, следует относить: ожирение, курение, гиподинамию, возраст, репродуктивные проблемы и инфекцию [3; 8; 10]. Риск возникновения рака яичника увеличивается с возрастом пациентки и значительно повышается у пациенток старше 55 лет (более 68 % больных с диагностированным раком яичника – старше этого возраста) [2; 5]. Наличие генетической предрасположенности к онкозаболеваниям, рак яичников у матери либо сестер, мутации генов BRCA1 или BRCA2, рак молочной железы, состояния, связанные с гиперэстрогенией, изменение концентрации адипонектина, изменение секреции белка p53, нарушения в системе цитокинов ассоциируются с повышенным риском развития рака яичников [8; 10].

При анализе литературных данных, у пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию с диагностированным раком яичников, часто выявляется ранний возраст менархе, хроническая ановуляция, бесплодие и другие проявления дисфункции яичников [1–3].

По результатам метаанализа, сравнивающего характер течения рака яичника у молодых и пожилых пациенток, отмечена более высокая частота развития и наличие сопутствующей онкопатологии эндометрия у молодых нерожавших пациенток (в 25 % и 29 % случаев, по данным разных метаанализов), при этом отсутствие беременности в анамнезе выделено как отдельный фактор риска развития этих заболеваний [3; 4].

В последнее время широко дискутируется возможность органосохраняющих операций с целью сохранения фертильности при условии адекватного стадирования течения процесса эпителиальной аденокарциномы яичника. Данные литературы, основанные на ретроспективном анализе, подтверждают обоснованность такого подхода [5; 9; 11]. Однако отсутствует консенсус среди онкогинекологов отбору пациентов, у которых возможен консервативный подход с целью сохранения фертильности [9]. Большинство авторов признают строгие критерии, например, Ia стадия G1 – как единственно возможная стадия для осуществления органосохраняющей операции. При этом желательно выполнение интраоперационного стадирования процесса [5; 8; 9].

Хирургическая техника выполнения операции включает в себя лапароскопический либо лапаротомный доступ, одностороннюю аднексэктомию и полное перитонеальное стадирование процесса (промывание полости, биопсию и мазки-отпечатки с брюшины, резекцию большого сальника), последовательное выполнение тазовой и парааортальной лимфаденэктомии с сохранением одного яичника и матки [9].

Последовательная лимфаденэктомия включает в себя удаление лимфо жировой ткани расположенной: выше наружной подвздошной артерии, между бифуркацией подвздошной артерии, нижней эпигастриальной артерии, лимфатических узлов по ходу musculus psoas, ниже наружной подвздошной артерии и по ходу запирательного нерва, общей подвздошной артерии и между сосудами аортокавальной бифуркации. Интраоперационно стадирование процесса осуществляется по данным гистологического исследования [8; 9].

В современной литературе описано ретроспективное наблюдение за 36 пациентками с диагностированным и пролеченным раком яичников Ia стадии [3]. У семи пациенток отмечен рецидив онкологического процесса: 4 (22 %) из группы с

органосохраняющим подходом и у трех (16 %) – с радикальным – статистически не значимая разница. Метастазы в группе с органосохраняющим подходом чаще всего встречались в сохраненном яичнике, абдоминальной брюшине, также встречался перитонеальный канцероматоз. В группе пациенток, леченой радикальным методом – это тазовая и абдоминальная брюшина. Частота наступления рецидива отмечалась раньше в группе с органосохраняющим подходом и в среднем составила 10,3 месяца, в то время как в группе с радикально выполненным оперативным лечением – 53,3 месяца ($p < 0,001$). Анализ выживаемости не показал разницы в исследуемых группах и летальный исход не был зафиксирован в процессе наблюдения [3].

При анализе работ, посвященных возможности органосохраняющего подхода у пациенток с более высокими стадиями онкологического процесса, нами отмечены данные, свидетельствующие о том, что подобный подход обоснован и у пациенток с IC и IB стадиями рака яичника G3 [4; 9]. Однако по этическим соображениям отсутствуют данные доказательности уровня A, способные убедительно показать, что применение органосохраняющего подхода связано с повышенным риском рецидивирования процесса [5; 9].

При анализе восстановления репродуктивной функции, по данным исследования, у всех пациенток с органосохраняющим подходом к оперативному вмешательству восстановились нормальные менструации. При анализе спонтанной беременности – 13 из 18 пациенток планировали беременность, а у 5 (38 %) спонтанно наступившая беременность закончилась живорождением [9].

ВЫВОДЫ

1. Суммируя накопленный опыт в мировой и отечественной литературе, у описываемой нами пациентки оправдано проведение органосохраняющей операции с целью сохранения фертильности.

2. Более того, современные методики лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий подразумевают также возможность криоконсервации ооцитов перед выполнением оперативного лечения в сочетании с химиотерапией после уточнения стадии и метастазирования процесса и могли бы быть методом выбора ведения данной пациентки.

3. Однако необходимо учитывать то, что органосохраняющий подход не лишен риска рецидивирования и метастазирования процесса. Ввиду этого необходима тщательная оценка всех факторов риска и индивидуальный отбор пациентов для возможности реализации репродуктивной функции после проведенного оперативного лечения и химиотерапии само-

стоятельно либо с помощью суррогатного материнства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансовую поддержку исследование не получало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(Suppl. 1):18–25. doi: 10.1159/000052874.
2. Valenzuela P., Ramos P., Redondo S., Cabrera Y., Alvarez I., Ruiz A. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007;134(1):83–86. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.06.008.
3. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., Tieu K., Karlan B., Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(4):693–699. doi: 10.1097/01.AOG.0000172423.64995.6f.
4. Gitsch G., Hanzal E., Jensen D., Hacker N. F. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet. Gynecol.* 1995;85(4):504–508. doi: 10.1016/0029-7844(95)00001-8.
5. Obata K., Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000;50(Suppl. 1):39–43. doi: 10.1159/000052877.
6. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis; its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology.* 1997;30(3):249–255. doi: 10.1046/j.1365-2559.1997.d01-592.x.
7. Prasath E. B., Chan M. L., Wong W. H., Lim C. J., Tharmalingam M. D., Hendricks M., Loh S. F., Chia Y. N. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum. Reprod.* 2014;29(2):276–278. doi: 10.1093/humrep/det420.
8. Стенина М. Б. Спорные вопросы в лечении рака яичников. Трудный пациент: спецвыпуск «Онкология». 2006;4(11):9–14.
9. Ditto A., Martinelli F., Lorusso D., Haeusler E., Carcangiu M., Raspagliesi F. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2014;25(4):320–327. doi: 10.3802/jgo.2014.25.4.320.
10. Протасова А. Э., Вандеева Е. Н., Кузьмина Н. С. Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. Проблемы репродукции. 2016;22(5):98–109.

11. Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В., Липатенкова Ю. И. Эхография органов малого таза у женщин. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников. Вып. 4. М.: ГУ НЦ АГиП; 2005.

REFERENCES

1. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(Suppl. 1):18–25. doi: 10.1159/000052874.
2. Valenzuela P., Ramos P., Redondo S., Cabrera Y., Alvarez I., Ruiz A. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007;134(1):83–86. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.06.008.
3. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., Tieu K., Karlan B., Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2005;106(4):693–699. doi: 10.1097/01.AOG.0000172423.64995.6f.
4. Gitsch G., Hanzal E., Jensen D., Hacker N. F. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet. Gynecol.* 1995;85(4):504–508. doi: 10.1016/0029-7844(95)00001-8.
5. Obata K., Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000;50(Suppl. 1):39–43. doi: 10.1159/000052877.
6. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis; its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology.* 1997;30(3):249–255. doi: 10.1046/j.1365-2559.1997.d01-592.x.
7. Prasath E. B., Chan M. L., Wong W. H., Lim C. J., Tharmalingam M. D., Hendricks M., Loh S. F., Chia Y. N. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum. Reprod.* 2014;29(2):276–278. doi: 10.1093/humrep/det420.
8. Stenina M. B. Spornye voprosy v lechenii raka yaichnikov. *Trudnyi patsient: spetsvypusk «Onkologiya».* 2006;4(11):9–14. (In Russ).
9. Ditto A., Martinelli F., Lorusso D., Haeusler E., Carcangiu M., Raspagliesi F. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2014;25(4):320–327. doi: 10.3802/jgo.2014.25.4.320.
10. Protasova A. E., Vandeewa E. N., Kuzmina N. S. Is endometriosis a benign disease? Modern controversial aspects of endometriosis-associated ovarian tumors. *Problemy reproduksii.* 2016;22(5):98–109. (In Russ).
11. Demidov V. N., Gus A. I., Adamyan L. V., Lipatenkova Yu. I. *Ekhografiya organov malogo taza u zhenshchin. Pogranichnye opukholi, rak i redkie opukholi yaichnikov.* Vyp. 4. M.: GU NTs AGiP; 2005. (In Russ).

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ГЛОБОЗООСПЕРМИИ (ТИП 1) У МУЖА В ПРОГРАММЕ ИНТРАПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ИНЪЕКЦИИ «МОРФОЛОГИЧЕСКИ» НОРМАЛЬНОГО СПЕРМАТОЗОИДА С АКТИВАЦИЕЙ ООЦИТОВ Ca^{2+} -ИОНОФОРМ A23187

Литвинов В. В.¹, Сулима А. Н.^{2,3}, Маклыгина Ю. Ю.¹, Гукасян М. Г.¹, Харитонов М. А.¹, Ермилова И. Ю.¹, Клепуков А. А.¹

¹ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита», 117186, ул. Нагорная, 4А, Москва, Россия;

²Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;

³ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», 295034, ул. Зои Жильцовой, 4А, Симферополь, Россия;

Для корреспонденции: Литвинов Владимир Валентинович, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита», Москва, e-mail: lvv33@yandex.ru

For correspondence: Vladimir V. Litvinov, PhD, Obstetrician-Gynecologist, IVF Center, Clinic «AltraVita», Moscow, e-mail: lvv33@yandex.ru

Information about authors:

Litvinov V. V., <https://orcid.org/0000-0003-2850-799X>

Sulima A. N., <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Maklygina Y. Y., <https://orcid.org/0000-0002-7985-1574>

Gukasyan M. G., <https://orcid.org/0000-0002-1908-393X>

Kharitonova M. A., <https://orcid.org/0000-0002-9341-3044>

Ermilova I. Y., <https://orcid.org/0000-0001-7155-3321>

Klepukov A. A., <https://orcid.org/0000-0002-7364-9068>

РЕЗЮМЕ

Рассматривается случай успешного лечения бесплодия у супружеской пары с тяжелой формой тератозооспермии (тотальная глобозооспермия (тип 1)). Глобозооспермия встречается редко (заболеваемость 0,1 % у андрологических больных), состояние недостаточно изучено, является тяжелым расстройством сперматогенеза и приводит к 100 % мужскому бесплодию в естественных условиях. Наступившая беременность и последующие роды протекали благоприятно. Интраплазматическая инъекция «морфологически» нормального сперматозоида с активацией ооцитов Ca^{2+} -ионофором A23187 может помочь в лечении мужского бесплодия при тотальной глобозооспермии (тип 1) (тяжелая форма тератозооспермии).

Ключевые слова: тератозооспермия; глобозооспермия; экстракорпоральное оплодотворение; интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; интраплазматическая инъекция «морфологически» нормального сперматозоида; вспомогательные репродуктивные технологии; Ca^{2+} -ионофор; беременность; роды.

PREGNANCY AND LABOR IN CASE OF THE HUSBAND TOTAL GLOBOZOOSPERMIA (TYPE 1) AT THE INTRACYTOPLASMIC MORPHOLOGICALLY SELECTED SPERM INJECTION PROGRAM WITH ACTIVATION OF OOCYTES BY Ca^{2+} -IONOPHORE A23187

Litvinov V. V.¹, Sulima A. N.^{2,3}, Maklygina Y. Y.¹, Gukasyan M. G.¹, Kharitonova M. A.¹, Ermilova I. Y.¹, Klepukov A. A.¹

¹IVF Center, Clinic «AltraVita», Simferopol, Russia

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Medical Clinic «Your Doctor», Simferopol, Russia

SUMMARY

The case of successful infertility treatment in a married couple with a severe form of teratozoospermia (total globozoospermia (type 1)) is presented. Globozoospermia is rare (morbidity 0,1 % in andrological patients), the condition has not been adequately studied, is a serious disorder of spermatogenesis and leads to 100 % male infertility in normal conditions. The IMSI with the activation of the oocyte Ca^{2+} -ionophore A23187 can help in the treatment of male infertility with total globozoospermia (type 1) (severe teratozoospermia).

Key words: teratozoospermia; globozoospermia; in vitro fertilization; intracytoplasmic sperm injection; intracytoplasmic morphologically selected sperm injection; assisted reproductive technologies; Ca^{2+} -ionophore; pregnancy; childbirth.

Первые успешные экспериментальные исследования оплодотворения яйцеклетки человека вне организма были проведены в Союзе Советских Социалистических Республик в 1955–1962 гг. Петровым Г. Н. в Крымском медицинском институте на кафедре гистологии и эмбриологии [1]. Позже, в 1969 году, эмбриолог Edwards R. и гинеколог Steptoe P. в Кембридже заявили о «разработке» технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и после нескольких лет неоднократных попыток оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки получили беременность, которая успешно завершилась родами 25 июля в 1978 года (United Kingdom, Oldham, clinic Bornholl). С этого времени началась эра вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире. В России первый «ребенок из пробирки» появился в группе профессора Леонова Б. В. (гинекологи – Калинина Е. А. и Лукин В. А.) в 1986 году (г. Москва), ему принадлежит и авторство термина ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение). На начальных этапах развития ВРТ в программы брали пациенток исключительно с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Позже, по мере развития технологии, с появлением аспирации сперматозоидов человека из эпидидимиса (MEZA) в 1988 году и интраплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) в 1992 году [2], а в 1999 году методики ИМСИ (интраплазматическая инъекция «морфологически» нормального сперматозоида), разработанной группой израильских ученых, которую возглавлял профессор Барту Б., ЭКО стало незаменимой технологией в лечении мужского бесплодия. Это позволило Европейскому обществу репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2005 году отнести мужской фактор бесплодия к абсолютному показанию при проведении ЭКО.

В настоящее время около 15 % супружеских пар в мире страдают бесплодием: 1/3 случаев связаны с женским фактором, 1/3 – с мужским и 1/3 не имеет четких и ясных причин (идиопатическое.) По данным статистики Франции, не менее 12 % сексуально активных американцев имеют проблемы с фертильностью [3]. Согласно нашим статистическим данным 2015–2016 гг. (клиника «АльтраВита» ООО «ЭКО-Центр» (г. Москва) и ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор» (г. Симферополь), процент мужского бесплодия из обратившихся на прием супругов составляет 40 % (43 %), бесплодия обоих супругов – 45 % (49 %). Возможные причины мужского бесплодия хорошо известны: варикоцеле, инфекции, ретроградная эякуляция, антиспермальные антитела, новообразования, крипторхизм, гормональный дисбаланс, дефекты семявыводящих путей, хромосомные болезни, целиакия, лекарственные препараты, трав-

мы и операции, промышленные токсины, тяжелые металлы, радиация, перегрев яичек, наркотики, род занятий (профессии, которые давно ассоциируются с олигоспермией и мужским бесплодием: сварщики, работники химических производств, водители-дальнобойщики и кто подолгу сидит без движения), табакокурение, эмоциональный стресс, ожирение и другие.

Исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают, что в странах Африки заболеваемость мужским бесплодием варьирует в пределах 4,2–6,3 %, в Центральной и Восточной Азии данный показатель самый низкий на планете – до 3 % мужского населения. Приблизительное число бесплодных мужчин во всем мире оценивается ВОЗ в 30,6 миллиона. Развитые страны Европы и Северной Америки отличаются высокой заболеваемостью мужским бесплодием [4; 5].

К одной из редких и серьезных причин тяжелой тератозооспермии, структурной патологии сперматозоидов, относится глобозооспермия (globozoospermia). Этот дефект в сперматозоидах обнаруживается менее чем у 0,1 % мужчин с бесплодием. Наиболее часто патология выявляется в Северной Африке, где на 100 случаев мужского бесплодия один приходится на глобозооспермию [5]. Что такое глобозооспермия? Врач лаборант при исследовании эякулята визуализирует у сперматозоидов характерную округлую (или круглую) головку, отсутствие или выраженный дефект акросомы (измененный комплекс Гольджи в передней части головки мужской половой клетки, содержащий гидролазы (гидролитические ферменты), которые нужны для растворения оболочки яйцеклетки при оплодотворении). Глобозооспермия также известна как синдром «круглой головки сперматозоида». Существует два типа глобозооспермии, описанные в литературе. Тип 1 классифицируется как тотальная глобозооспермия из-за отсутствия акросомы у всех сперматозоидов (100 %) в эякуляте. Тип 2 классифицируется как частичная глобозооспермия, но при этом соотношение сперматозоидов, имеющих акросому, составляет от 20 до 60 % в образце спермы [6]. Патогенез глобозооспермии до сих пор недостаточно изучен. Однако исследования последних лет показали связь данной патологии сперматозоидов с генетическими факторами. Есть сообщения о возможной связи глобозооспермии с хромосомными аномалиями. При проведении FISH диагностики (флуоресцентной гибридизации in situ) сперматозоидов у пациентов с глобозооспермией уровень анеуплоидий составил 0,66 %, что значительно отличается от показателей контрольной группы (0,37 %). Отмечается увеличение уровня анеуплоидий по 13, 16 и 21 хромосомам.

Описаны семейные случаи глобозооспермии.

Предполагаются различные варианты наследования: Х-сцепленное, аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное. Выявлены мутации в трех генах, ответственные за развитие глобозоспермии: делеция в гене DPY19L2 в гомозиготном состоянии, миссен мутация в гене PICK в гомозиготном состоянии, а также мутации в гене SPATA 16 [7].

DPY19L2 – наиболее часто встречающаяся мутация при глобозоспермии. Это трансмембранный протеин, локализованный на акросоме сперматозоида. Он способствует формированию нормальной акросомы посредством прикрепления ее к ядру сперматозоида. Округлая головка в результате мутации не позволяет связаться с блестящей оболочкой (*zona pellucida*) и оплодотворить ооцит. Замечено, что для пациентов с DPY19L2 характерна тотальная глобозоспермия с нормальной или близкой к нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте. Описан семейный случай глобозоспермии, связанный с носительством делеции в гене DPY19L2 в гомозиготном состоянии. Трое братьев с сохраненной фертильностью (3–7 детей у каждого) оказались гомозиготными носителями дикого (нормального) аллеля, в то время как пятеро из братьев с тотальной глобозоспермией показали носительство делеции DPY19L2 в гомозиготном состоянии. Учитывая близкородственный брак бабушки и деда сиблингов (двоюродные брат и сестра), установлен аутосомно-рецессивный тип наследования мутации. Этот случай показывает, что кровнородственные браки связаны не только с увеличением риска рождения детей с аутосомно-рецессивной патологией, но и со снижением фертильности в последующих поколениях [7].

PICK1 – цитозольный протеин, находящийся в проакросомальных везикулах округлых сперматозоидов. Он участвует в белковом обмене. Проакросомальные пузырьки не сливаются, вследствие чего формируется округлая головка и, как результат, неспособность оплодотворения ооцита.

SPATA 16 – протеин, проявляющий свою активность в проакросомальных пузырьках и аппарате Гольджи, который участвует в формировании акросомы и сперматогенезе. Ген был впервые выявлен у шести братьев, у троих из которых определили гомозиготную мутацию [7]. Для носительства мутаций в гене SPATA 16 характерно снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте. Мутации в вышеуказанных генах приводят к тотальной глобозоспермии. Поскольку медицине не известны причины, вызывающие такое нарушение, то и отсутствует эффективное лечение. Мужчинам, имеющим подобный эякулят до того, как был разработан метод ИКСИ, невозможно было помочь, и при подобной патологии они считались абсолютно

бесплодными. В 1994 году Lundin K. и соавт. сообщили о первой успешной беременности у пациента с глобозоспермией с помощью ИКСИ [8]. Однако большинство исследований отмечают очень низкие показатели оплодотворения. Как оказалось, методика ИКСИ при первом типе глобозоспермии (тотальная) не давала положительного эффекта, а при втором типе (частичная) удавалось редко получить оплодотворение и добиться единичных случаев беременности. В остальных случаях использовалась только донорская сперма.

Однако в отличие от SPATA 16, при которой не было заявлено ни одного положительного результата, беременности посредством ВРТ были достигнуты с активацией ооцита Ca^{2+} -ионофором в программе ИКСИ у пациентов с делецией DPY19L2 [9–11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Супружеская пара обратилась в ООО «ЭКО-центр» клиника «АльтраВита» (г. Москва) в апреле 2012 года по направлению сателлитной клиники «Ваш Доктор» (Крым, г. Симферополь) с диагнозом: Бесплодие первичное, обусловленное мужским фактором (глобозоспермия). Код по МКБ 97.4.

В анамнезе у супругов: национальность – осетины, отсутствует беременность в течение 2,5 лет регулярной половой жизни без предохранения. Обратились в клинику «Ваш Доктор» для решения репродуктивных планов (ранее проводили «обследование» и искусственную инсеминацию спермой мужа (ИИСМ) в одном из лечебных учреждений по месту жительства). Супружеская пара осмотрена гинекологом и андрологом по принятым стандартам. У мужа в исследуемом эякуляте обнаружена тяжелая форма тератозоспермии – глобозоспермия (со слов мужа, у родственников отмечено бесплодие по мужской линии у двоюродного брата и младшего родного брата, при «отсутствии гинекологических проблем у жен», обследование родственников не проходили). Пациенты направлены в Москву для дообследования и возможного лечения методом ВРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Осмотр и обследование супругов.

Супруга, 28 лет, менструальная функция не нарушена (менструация с 14,5 лет, по 5–6 дней, через 30 дней, регулярно, умеренно). Хронических заболеваний, операций, беременностей в анамнезе не было. Индекс массы тела – 18,72 кг/м². Гормональный профиль крови на третий день менструального цикла: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 6,34 мЕд/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 8,54 мЕд/мл, эстрадиол крови (Е₂) – 176 пмоль/л, про-

лактин – 442 мЕд/л, тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,3 мЕд/л, Т4 свободный – 10,6 пмоль/л.

Экспертное ультразвуковое исследование – матка и придатки без особенностей, овариальный резерв: количество антральных фолликулов в правом яичнике – 6, в левом яичнике – 6. Гинекологи-

ческий осмотр – без особенностей. Исследования на инфекции, передающиеся половым путем – отрицательные.

Супруг, 34 года. Физикальное обследование без особенностей. Проведена предварительная оценка качества спермы (табл. 1).

Таблица 1

Предварительная оценка качества спермы для ВРТ [12]

Показатели микроскопического исследования эякулята		Нормы ВОЗ		
Период воздержания	7 суток	3–7 дней		
Время разжижения	15 минут	<60 минут		
Объем эякулята	2,7 мл	>1,5 мл		
Вязкость эякулята	2,0 см	<2,0 см		
Цвет эякулята	Желтовато-серый	Серо-молочный		
Агглютинация сперматозоидов	Нет	Нет		
Агрегаты	Нет	Нет		
Эритроциты	Нет	Нет		
Эпителиальные клетки	Единичные	Единичные		
Лейкоциты	0,2 млн/мл	≤1,0 млн/мл		
Незрелые половые клетки	Единичные	2–4 на 100 сперматозоидов		
Концентрация сперматозоидов				
Камера анализа ID# CCM-05-UP	95 млн/мл	>15 млн/мл		
Камера анализа ID# CCM-07-UP	93 млн/мл			
Среднее значение:	94 млн/мл			
Подвижность сперматозоидов (при t=25°C)				
(а) быстрое прямолинейное (>20 μм/с)	20,0 %	≥20 %	≥32 %	≥40 %
(в) медленное прямолинейное (<20 μм/с)	43,0 %			
(с) непрямолинейное (<5 μм/с)	3,0 %	≤2 %		
(d) неподвижные	34,0 %	<60 %		
Морфология сперматозоидов (по Крюгеру)		≥4 %		
Нормальные формы	0,0 %			
Дефекты головки				
Дефекты шейки или средней части	19,0 %			
Дефекты хвоста	2,0 %			
Цитоплазматические капли	18,0 %			

Заключение: Тотальная глобозооспермия (тип 1). У всех сперматозоидов головки круглой формы без акросомы.

Гормональный профиль крови: ФСГ – 1,78 мЕд/мл, ЛГ – 2,27 мЕд/мл, эстрадиол – 85 пмоль/л, тестостерон – 20,06 нмоль/л, ТТГ – 2,27 мЕд/мл, пролактин – 243 мЕд/л, глобулин, связывающий половые гормоны – 19 нмоль/л, индекс свободного тестостерона – 107,8 %.

Кариотип – 46 XY. Анализ микроделеций методом полимеразной цепной реакции (локусы AZFa,

AZFb, AZFc) в участках Y хромосомы – делеций не определено.

При исследовании сперматозоидов методом N.A.S.U.M. (Native Assessment of Sperm Ultramorphology), была проанализирована ультраморфология 100 сперматозоидов, в их строении выявлены следующие показатели, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования сперматозоидов методом N.A.S.U.M

	Дефекты строения сперматозоидов, %
Организация хроматина	15
Хромоцентр	29
Ядерная мембрана	54
Митохондриальная оболочка	60
Аксонема	8
Акросома	100
Шейка	30
Мембранные вакуоли	5

Заключение: в 85 % головок сперматозоидов выявлена нормальная организация хроматина; 71 % головок имеют нормальную организацию хромоцентра; 100 % сперматозоидов не имеют акросому; мембранные вакуоли отсутствуют у 95 % сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие акросом в 100 % сперматозоидов организация хроматина (85 %) и хромоцентра (71 %) в целом имеет высокие показатели.

По данному конкретному случаю нельзя сделать вывод, что отсутствие акросомы влияет на организацию хроматина и хромоцентра.

N.A.S.U.M. (Native Assessment of Sperm Ultramorphology) – оптическая система, увеличивающая изображение специального микроскопа в 20000 крат, позволяющая визуализировать в сперматозоидах отдельные хромосомы, акросомальный аппарат, вакуоли, митохондрии, степень конденсации хроматина, целостность мембран сперматозоида. Название метода принадлежит профессору Бартоову Б. (Израиль), разработан метод Яковенко С. А. (Россия, г. Москва, ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита»).

Программа с донорской спермой супругами не рассматривалась.

Учитывая отсутствие показателей оплодотворения у пациентов с глобозооспермией в программах ЭКО (по данным литературы), совместно с пациентами было принято решение проведения пробного оплодотворения спермой мужа пяти донорских витрифицированных ооцитов в программе ИКСИ. Результат оплодотворения размороженных пяти зрелых ооцитов донора спермой мужа – 0pN5. Данные представлены в таблице 3.

Показатели и качество спермы супруга на день оплодотворения: объем эякулята – 1,0 мл. Концентрация сперматозоидов – 200 млн/мл. Подвижность: а – 0 %, b – 8 %. Морфологическое исследование сперматозоидов: 0 % нормальных форм по Крюгеру. Глобозооспермия (тип 1).

Таблица 3

Данные пробного оплодотворения программы ИКСИ

Ооцит	День 0	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6
1	МП	0pN					
2	МП	0pN					
3	МП	0pN					
4	МП	0pN					
5	МП	0pN					

В дальнейшем четыре года супружеская пара не посещала врачей и клинику по поводу бесплодия.

Повторное обращение – в ноябре 2016 года. Проведено плановое обследование согласно приказу № 107н Министерства здравоохранения Российской Федерации, результаты без изменений, как

и в 2012 году. Использование донорской спермы супругами не рассматривается. Принято решение провести программу ИКСИ в коротком протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ), начальная доза с третьего дня цикла – фоллитропин альфа (Гонал-Ф®) – 150 МЕ (суммарная доза – 1500 МЕ), с пятого дня индукции суперову-

ляции (ИСО) – антагонист ГнРГ (Цетрореликс (Цетротид®)) – 0,25 мг, триггер на десятый день ИСО – хориогонадотропин альфа (Овитрель®) – 250 мкг (6500 МЕ). На пункции получено 12 ооцитов (11 из них – зрелые ооциты на стадии метафазы второго деления мейоза (МП), 1 – незрелый ооцит (GV)).

Показатели и качество спермы супруга на день оплодотворения: объем эякулята – 2,0 мл. Концентрация сперматозоидов – 70 млн/мл. Подвижность:

а – 15 %, b – 21 %. Морфологическое исследование сперматозоидов: 0 % нормальных форм по Крюгеру. Глобозооспермия (тип 1).

Оплодотворение методом ИМСИ – 10 ооцитов: 1 ооцит – 2pN, 10 ооцитов – 0pN. На 6 сутки получен эмбрион качества 3BA, который был криоконсервирован. Данные оплодотворения программы ИМСИ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Данные оплодотворения программы ИМСИ

Ооцит	День 0	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6
1	МП	2pN	2b	4b	9b	12b	3BA
2	МП	0pN					
3	МП	0pN					
4	МП	0pN					
5	МП	0pN					
6	МП	0pN					
7	МП	0pN					
8	МП	0pN					
9	МП	0pN					
10	МП	0pN					
11	МП	0pN					
12	GV						

В мае 2017 года проведена еще одна программа ИМСИ (протокол изменен в пользу использования с начала ИСО препарата с ЛГ активностью) с собственными сперматозоидами. В этом случае решено дополнительно провести активацию ооцитов Ca^{2+} -ионофором A23187. Короткий протокол с антагонистами ГнРГ, начальная доза со второго дня цикла: фоллитропин альфа (Гонал-Ф®) – 75 МЕ (суммарная доза – 825 МЕ), менотропины ФСГ и ЛГ (Менопур®) – 75 МЕ (суммарная доза ФСГ – 825 МЕ и ЛГ – 825 МЕ), антагонист ГнРГ – цетрореликс (Цетротид®) – 0,25 мг с шестого дня ИСО, триггер – гонадотропин хорионический (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) – 9 000 МЕ на двенадцатый день менструального цикла. На пункции получено 9 ооцитов (8 из них зрелые ооциты на стадии метафазы второго деления мейоза (МП), 1 – дегенеративный (deg)).

Показатели и качество спермы супруга на день оплодотворения: объем эякулята – 2,0 мл. Концентрация сперматозоидов – 76 млн/мл. Подвижность: а – 9 %, b – 24 %. Морфологическое исследование сперматозоидов: 0 % нормальных форм по Крюгеру. Глобозооспермия (тип 1).

Оплодотворение методом ИМСИ – 8 ооцитов, активированных Ca^{2+} -ионофором A23187: 6 ооцитов – 2pN, 2 ооцита – 0pN).

На 5 сутки получен эмбрион качества 3BA, ко-

торый перенесен в полость матки, криоконсервирован 1 эмбрион качества 4BB на 6 сутки. Данные оплодотворения программы ИМСИ представлены в таблице 5.

Подготовка эякулята и активация ооцитов Ca^{2+} -ионофором A23187.

Эякулят обрабатывался методом всплытия. Данный метод позволил избежать центрифугирования в градиенте плотности, так как структура клеток значительно отличалась от структуры нормальных сперматозоидов. На разжиженный эякулят, помещенный в пробирку, наслаивалось 2,0 мл HEPES культуральной среды с 5 % содержанием белка. Пробирка помещалась в термостат с температурой 37°C на 30 минут, после чего верхняя часть среды перемещалась в чистую пробирку и находилась при комнатной температуре до проведения ИМСИ. Проведение процедуры ИМСИ выполнялось по протоколу, разработанному Палермо (Palermo G. et al, 1992). Для оплодотворения отбирались сперматозоиды, демонстрирующие прямое движение. После выполнения ИМСИ ооциты помещались в среду для активации, приготовленную на основе бикарбонатной культуральной среды с добавлением 10 мкМоль/л Ca^{2+} -ионофора A23187. Ооциты активировались в течение 15 минут в CO_2 инкубаторе, после чего отмывались от кальция ионофора и культивировались.

Таблица 5

Данные оплодотворения программы ИМСИ с активацией ооцитов Ca^{2+} -ионофором A23187

Ооцит	День 0	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6
1	MII	2pN	2b	4b	6b	cod A	c.mor B (st)
2	MII	2pN	4a	6b	9b	12b	st
3	MII	2pN	3b	5b	7b	c.mor	4CC (st)
4	MII	2pN	3b	6b	14b	cod B	4BB КРИО
5	MII	2pN	2b	6b	16a	cod A в 9.30 3 ВА эмбрио- трансфер в 17.20	
6	MII	2pN	4b	7b	12b	c.mor	1C (st)
7	MII	0pN					
8	MII	0pN					
9	Deg						

Наступила беременность. Наблюдение беременности проводилось по месту жительства в Крыму и в клинике «Ваш Доктор» (г. Симферополь). Роды в срок, протекали через естественные родовые пути. Родился здоровый мальчик, весом 3500 г, ростом – 54 см, в состоянии по шкале Апгар 8–9 баллов.

В настоящее время на хранении в клинике находится криоконсервированный эмбрион качества 4 BB.

ВЫВОДЫ

1. ЭКО ИМСИ с активацией ооцита Ca^{2+} -ионофором A23187 при тяжелой форме тератозооспермии – тотальной глобозооспермии (тип 1) – может дать положительный результат и решить репродуктивные планы в супружестве.

2. С целью уточнения возможной генетической природы заболевания необходимо провести выявление мутации и делеции в трех генах, ответственных за данное состояние: SPATA 16, PICK1 и DPY19L2 у мужа. Рекомендуются обследование и родственников мужа, не имеющих детей.

3. Проблему генетически обусловленных форм глобозооспермии необходимо учитывать при применении ВРТ. Отсутствие полных данных по этиологическим факторам данного состояния сперматогенеза, немногочисленность случаев успешного применения вспомогательных репродуктивных технологий у таких пациентов не позволяют в полной мере оценить степень генетического риска для потомства. С учетом повышения уровня анеуплоидных сперматозоидов у пациентов с глобозооспермией целесообразно обсуждение вопроса о проведении преимплантационной диагностики эмбрионов.

4. Правильно поставленный диагноз по ме-

сту жительства (обследование по стандарту) и направление супругов в специализированное медицинское учреждение, а также настойчивое желание, можно сказать и напористость последних, позволили получить положительный результат в высокотехнологичной клинике ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Г. Н. Оплодотворение яйцеклеток у человека вне организма. Труды Крымского медицинского университета. 1957;17:25–26.

2. Thonneau P., Marchand S., Tallec A., Ferial M. L., Ducot B., Lansac J., Lopes P., Tabaste J. M., Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). Hum Reprod. 1991;6(6):811–816. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.

3. Мужское бесплодие: возможные причины олигоспермии. Доступно по: <http://medbe.ru/news/urologiya-i-andrologiya/muzhskoe-besplodie-vozможные-prichiny-oligospermii>. Ссылка активна на 25.03.2018.

4. Rowe P. J., Comhaire F. H., Hargreave T. B., Mahmoud A. M. A. WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi: 10.1576/toag.2000.2.4.55.

5. Anton-Lamprecht I., Kotzur B., Schopf E. Round-headed human spermatozoa. Fertil. Steril. 1976;27(6):685–693. doi: 10.1016/s0015-0282(16)41900-x.

6. Chansel-Debordeaux L., Dandieu S., Bechoua S., Jimenez C. Reproductive outcome

in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology*. 2015;3(6):1022–1034. doi: 10.1111/andr.12081.

7. Koscinski I., Elinati E., Fossard C., Redin C., Muller J., Velez de la Calle J., Schmitt F., Ben Khelifa M., Ray P. F., Kilani Z., Barratt C. L., Viville S. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;88(3):344–350. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.018.

8. Lundin K., Sjogren A., Nilsson L., Hamberger L. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil. Steril.* 1994;62(6):1266–1267.

9. Tejera A., Mollá M., Muriel L., Remohí J., Pellicer A., De Pablo J. L. Successful pregnancy and childbirth after intracytoplasmic sperm injection with calcium ionophore oocyte activation in a globozoospermic patient. *Fertil. Steril.* 2008;90(4):1202.e1–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.056.

10. Egashira A., Murakami M., Haigo K., Horiuchi T., Kuramoto T. A successful pregnancy and live birth after intracytoplasmic sperm injection with globozoospermic sperm and electrical oocyte activation. *Fertil. Steril.* 2009;92(6):2037.e5–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.013.

11. Kilani Z., Ismail R., Ghunaim S., Mohamed H., Hughes D., Brewis I., Barratt C. L. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil. Steril.* 2004;82(5):1436–1439. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.064.

12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World health organization; 2010.

REFERENCES

1. Petrov G. N. Oplodotvoreníe yaitsekletok u cheloveka vne organizma. *Trudy Krymskogo medinstituta*. 1957;17:25–26. (In Russ).

2. Thonneau P., Marchand S., Tallec A., Ferial M. L., Ducot B., Lansac J., Lopes P., Tabaste J. M., Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod.* 1991;6(6):811–816. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.

3. Muzhskoe besplodie: vozmozhnye prichiny oligospermii. Dostupno po: <http://medbe.ru/news/>

urologiya-i-andrologiya/muzhskoe-besplodie-vozmozhnye-prichiny-oligospermii. Ssylka aktivna na 25.03.2018. (In Russ).

4. Rowe P. J., Comhaire F. H., Hargreave T. B., Mahmoud A. M. A. WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi: 10.1576/toag.2000.2.4.55.

5. Anton-Lamprecht I., Kotzur B., Schopf E. Round-headed human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 1976;27(6):685–693. doi: 10.1016/s0015-0282(16)41900-x.

6. Chansel-Debordeaux L., Dandieu S., Bechoua S., Jimenez C. Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology*. 2015;3(6):1022–1034. doi: 10.1111/andr.12081.

7. Koscinski I., Elinati E., Fossard C., Redin C., Muller J., Velez de la Calle J., Schmitt F., Ben Khelifa M., Ray P. F., Kilani Z., Barratt C. L., Viville S. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;88(3):344–350. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.018.

8. Lundin K., Sjogren A., Nilsson L., Hamberger L. Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil. Steril.* 1994;62(6):1266–1267.

9. Tejera A., Mollá M., Muriel L., Remohí J., Pellicer A., De Pablo J. L. Successful pregnancy and childbirth after intracytoplasmic sperm injection with calcium ionophore oocyte activation in a globozoospermic patient. *Fertil. Steril.* 2008;90(4):1202.e1–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.056.

10. Egashira A., Murakami M., Haigo K., Horiuchi T., Kuramoto T. A successful pregnancy and live birth after intracytoplasmic sperm injection with globozoospermic sperm and electrical oocyte activation. *Fertil. Steril.* 2009;92(6):2037.e5–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.013.

11. Kilani Z., Ismail R., Ghunaim S., Mohamed H., Hughes D., Brewis I., Barratt C. L. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil. Steril.* 2004;82(5):1436–1439. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.064.

12. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World health organization; 2010.

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА МИОМУ МАТКИ

Коваль М. В., Обоскалова Т. А.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, ул. Репина, 3, Россия;

Для корреспонденции: Коваль Марина Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

For correspondence: Marina V. Koval, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

Information about authors:

Koval M. V., <http://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Oboskalova T. A., <http://orcid.org/0000-0003-0711-7869>

РЕЗЮМЕ

В статье представлен литературный обзор особенностей патогенеза и морфологического строения лейомиомы матки в постменопаузе. Рассмотрены принципы коррекции климактерических расстройств у женщин с лейомиомой матки. Постменопауза – естественный период в жизни женщины, однако тяжесть симптомов дефицита половых стероидов значительно снижает качество жизни и превращает этот период в своеобразную болезнь. В данном случае назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) предусматривает поддержку состояния здоровья женщины в пери- и постменопаузе. Цель МГТ – частично восполнить сниженную функцию яичников, используя минимально достаточные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождалась бы побочными эффектами.

К сожалению, значительная часть пациенток входит в указанный период жизни, имея доброкачественную опухоль матки – лейомиому. В настоящее время клиническая медицина определяет миому матки как доброкачественную, моноклональную опухоль, исходящую из гладкомышечных клеток миометрия. По данным зарубежных ученых, около 70 % женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки. Современный этап развития фармакологической науки дает врачам-гинекологам возможность выбора низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ, что является реальным терапевтическим инструментом для формирования персонализированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов. К сожалению, все указанные достижения не дают пока возможности для создания четких алгоритмов индивидуализированного выбора сроков начала, схем терапии МГТ при наличии лейомиомы матки, а также критериев отмены препаратов при появлении осложнений. Данная проблема продолжает оставаться одним из актуальных направлений гинекологической науки и практики.

Ключевые слова: менопаузальная гормонотерапия; миома матки; постменопауза.

INFLUENCE OF MENOPAUZAL HORMONAL THERAPY ON UTERINE MYOMA IN POSTMENOPAUSE

Koval M. V., Oboskalova T. A.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

The paper presents a literature review of the pathogenesis and morphological structure of uterine myoma in postmenopausal women. Postmenopause is a natural period in a woman's life, however, the high frequency and severity symptoms of a deficiency sex hormones significantly reduce the quality of life and turn this period into a peculiar disease. In this case, the appointment of menopausal hormone therapy (MGT) provides support for the health status of women in peri- and postmenopause. The goal of MGT is to compensate partially for the reduced function of the ovaries with a deficiency of sex hormones, using minimally sufficient doses of hormonal drugs that would actually improve the overall condition of patients, ensure the prevention of late metabolic disorders and not be accompanied by side effects.

Unfortunately, a significant proportion of patients enter the specified period of life, having a benign uterine tumor – a leiomyoma. Modern clinical medicine determines the uterine myoma as benign, monoclonal tumor that emanates from smooth muscle cells of the body or cervix. According to foreign scientists, about 70 % of women over the age of 50 have different versions of uterine fibroids. The current stage of development of practical gynecology is characterized by active development and introduction of innovative diagnostic and therapeutic technologies. The choice of low- and ultra-low-dose MGT drugs gives physicians-gynecologists a real therapeutic tool for forming a personalized approach to managing patients with varying degrees and duration of deficiency of sex steroids. Unfortunately, all these achievements do not yet provide an opportunity to create clear algorithms for an individualized timing of the start, schemes for the therapy of MGT in the presence of uterine leiomyoma and also criteria for the withdrawal of drugs in the event of complications. This problem continues to be one of the current trends in gynecological science and practice.

Key words: menopausal hormone therapy; hysteromyoma; postmenopause.

Лейомиома матки – одно из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной системы [1]. В настоящее время клиническая медицина определяет миому матки как доброкачественную, моноклональную опухоль, исходящую из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Однако она может менять свою гистологическую структуру на соединительнотканную и соответствовать фенотипу липомы, фибромы, келоидного рубца. Лейомиомы матки могут быть единичными и множественными. В зависимости от расположения в матке – лейомиомы тела матки и шейечные (2–5 % от общего числа). По гистологическим вариантам лейомиомы делятся на простые, пролиферирующие и предсаркомы. Лейомиома может состоять из одного или нескольких узлов разных размеров, окруженных варьирующим количеством фиброзной соединительной ткани, межклеточных компонентов. В отличие от истинных опухолей миома способна самостоятельно регрессировать, особенно с возрастом. Зачастую, онкологическая настороженность при лейомиоме матки гипертрофирована [2]. По данным многочисленных научных исследований выявлено, что риск «малигнизации» лейомиомы матки такой же, как у гистологически неизмененного миометрия [3; 4]. В небольшом проценте случаев из миоматозного узла может развиться саркома. В данном случае для неё характерно благоприятное течение и редкое метастазирование по сравнению с истинной саркомой, которая развивается из гистологически неизмененной ткани миометрия и характеризуется крайне злокачественным течением [4].

Особенности патогенеза и морфологического строения лейомиомы матки изучаются исследователями уже в течение многих десятилетий. По отечественным данным, частота встречаемости её у женщин в постменопаузе составляет 10–15 % [5; 6]. В постменопаузе на фоне дефицита половых стероидных гормонов рост миомы матки, как правило, прекращается. Это подтверждает ключевую роль яичниковых стероидов в патогенезе лейомиомы матки [7; 8]. Однако механизмы их действия до настоящего времени окончательно не изучены. В 20 % случаев в постменопаузе отмечается истинный рост лейомиомы, в остальных случаях он происходит за счет отека и некроза узлов или маскирует злокачественную опухоль матки [9].

Теория об относительной или абсолютной гиперэстрогении в инициации роста миомы матки, формировавшаяся на протяжении нескольких десятилетий, считается традиционной. В современных научных публикациях, посвященных изучению эстрогенного влияния, они рассматриваются исключительно в качестве кофакторов, усиливающих клеточное деление [10]. Длительное

воздействие эстрадиола при ожирении и ановуляции является одним из факторов риска роста миомы, тогда как прием оральных контрацептивов и курение снижают риск развития миомы посредством снижения ароматизации эстрогенов [11; 12]. За последние 10–15 лет в концепции об участии эстрогенов в образовании гормонозависимых опухолей произошли значительные изменения. Внимание исследователей устремилось на изучение молекулярно-генетических механизмов действия эстрогена на гормончувствительные клетки. Доказана важная роль интракринного эффекта эстрогенов, заключающегося в биологическом ответе на гормон в том же органе или ткани, где он образуется. Этот механизм действия эстрогенов в значительной мере способствует росту миомы матки [13]. Выявлены различия в концентрации гормонов и их рецепторов в самой ткани. Сочетание в миометрии одной пациентки как неизмененной ткани, так и миоматозного узла позволяет сделать вывод об изменении рецепторного аппарата опухолевой ткани к тропному гормону. Многочисленными научными исследованиями доказано, что уровень эстрадиола, а также повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов в ткани миомы выше, чем в неизмененном миометрии. Вероятно, это гиперэстрогенное состояние способствует росту миомы [14; 15]. Синтез эстрогенов в миометрии осуществляется ароматазой (ароматизация андрогенов до эстрогенов). В гистологически неизмененной ткани миометрия экспрессия ароматаз крайне низкая. Эстрогены, образующиеся под влиянием ароматаз в клетках лейомиомы матки, осуществляют свое влияние путем связывания с ядерными рецепторами эстрогенов этих клеток. Повышенная экспрессия ароматаз обнаружена и в эндотелии артериол, питающих опухоль [16–18]. В последние годы установлено, что развитию гиперплазии и гипертрофии клеток миометрия способствуют различные факторы роста, цитокины, простагландины за счет потенцирования активности ароматазной м-РНК. С другой стороны, эстрогены способствуют синтезу фермента циклооксигеназы 2 типа, широко представленному в клетках миометрия, и способствуют повышению образования простагландинов [17; 19].

В течение последних лет накоплены данные о важном значении прогестерона в патогенезе миомы матки. Прогестерон и прогестины участвуют в гипертрофии гладкомышечных клеток миометрия аналогично процессу их увеличения при беременности. На протяжении лютеиновой фазы цикла прогестерон повышает митотическую активность миомы. Аналогично эстрогенам содержание прогестероновых рецепторов в лейомиоме выше по сравнению с гистологически неизмененным мио-

метрием [20; 21]. С другой стороны, прогестерон и его аналоги путем индуцирования факторов роста и их рецепторов обладают стимулирующим воздействием на рост гладкомышечных клеток. Однако условия, при которых можно наблюдать блокирующее или стимулирующее действие прогестерона в отношении роста миомы, остаются недостаточно ясными [22].

Генетические аспекты стероидной регуляции лейомиомы матки, поиск генов, контролирующих рост клеток миометрия, представляют интерес и являются наиболее перспективными в современной науке. Хромосомные мутации генов, регулирующих рост гладкомышечных клеток, могут вызывать локальную стимуляцию ростовых факторов и/или их рецепторов. Еще одна возможность – подавление противоопухолевых механизмов. При этом молекулярный механизм инициации опухоли остается иллюзорным. Идентификация дополнительных генов, вовлеченных в рост миомы, позволит расширить наше понимание биологии, поскольку позволит оптимизировать медикаментозное воздействие при миоме матки [16; 20].

Патогенез лейомиомы матки неразрывно связан с процессом ангиогенеза. Опухоль продуцирует стимулирующие неоангиогенез факторы, которые обуславливают прораствание сосудов в опухолевый узел. По данным современных научных исследований, этот процесс контролируется прогестероном [23–25]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, аденомедуллин – являются наиболее изученными активаторами ангиогенеза в органах женской репродуктивной системы. Они обладают митогенным эффектом на клетки миометрия и эндотелиоциты, способствуя росту опухоли. С одной стороны – стимулируют ангиогенез, с другой – увеличивают пролиферативную способность гладкомышечных клеток. Повышенное содержание факторов роста и их рецепторов в матке с лейомиомой, регулирующих процессы васкуляризации, приводит к возникновению патологических кровотоков [26]. Все вышеперечисленные факторы роста, а также интерферон, цитокины и другие биологически активные молекулы являются звеньями сложной системы регуляции функционирования нормальной ткани миометрия, реализуя эффекты стероидных гормонов [27].

Процессы тканевого гомеостаза регулируются факторами роста, отвечающими за жизнеспособность клеток, и апоптозом, контролирующим размеры ткани. Опухолевый рост является результатом дисбаланса между пролиферацией клеток и апоптозом. Известно, что апоптоз принадлежит к одному из основных механизмов, вызывающих

гибель злокачественных клеток. Гормонотерапия оказывает прямое или опосредованное воздействие на процессы апоптоза. При развитии опухолевого процесса снижается интенсивность апоптоза посредством увеличения экспрессии проапоптотических белков. Ведущая роль в регуляции этого процесса отводится белку Bcl-2 [28]. В иммуногистохимических исследованиях выявлено более высокое содержание белка Bcl-2 в лейомиоме по сравнению с гистологически неизменной тканью миометрия. Экспрессия Bcl-2 контролируется прогестероном. При обработке культуры клеток лейомиомы прогестероном наблюдали стремительное увеличение экспрессии Bcl-2 в исследовании *in vivo* [29].

Лейомиома матки у женщин в постменопаузе имеет некоторые особенности морфологического строения, свидетельствующие о меньшей пролиферативной активности по сравнению с миомой матки у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста. Для миоцитов характерна гипотрофия и дистрофические изменения наряду с разрастанием соединительной ткани стромы. В постменопаузе узлы лейомиомы, возникшие еще в пременопаузе, подвергаются инволюции, так же как и матка. По данным эхографических исследований, регистрируется уменьшение диаметра узла, причем узлы средней или пониженной эхогенности (лейомиома) уменьшаются наиболее заметно, чем имевшие повышенную эхоплотность (фибромиома). Наряду с этим повышается эхоплотность (кальцификация), особенно капсулы миоматозных узлов, что может приводить к ослаблению эхосигнала и затруднять визуализацию внутренней структуры узлов. При исследовании кровотока в лейомиоме после наступления менопаузы в 60 % случаев выявляются аваскулярные узлы, редко встречается неинтенсивный, перинодулярный кровоток [30; 31]. При наличии интерстициальных узлов лейомиомы атрофические процессы в матке могут приводить к усилению центрипетальных тенденций и появлению субмукозного компонента миоматозного узла. Подслизистое расположение миоматозных узлов в постменопаузе может способствовать появлению кровотечения [32]. В связи с развитием инволютивных процессов в половой системе женщин в период постменопаузы показатели уровня экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в клетках миомы достоверно ниже, чем в других возрастных группах. Регрессирование лейомиомы матки в постменопаузе обусловлено повышением уровня апоптоза при снижении пролиферативной активности, что демонстрирует достоверное снижение значений белка Bcl-2 в тканях по отношению к данным больных с нере-

грессирующей миомой матки и здоровых женщин в постменопаузе [33; 34].

Постменопауза – естественный период в жизни женщины, однако тяжесть симптомов дефицита половых стероидов значительно снижает качество жизни и превращает этот период в своеобразную болезнь. В данном случае назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) предусматривает поддержку состояния здоровья женщины в постменопаузе. Частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя минимально достаточные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами – является целью МГТ [35]. В настоящее время МГТ в той или иной форме в пери- и постменопаузе используют более 20 миллионов женщин нашей планеты. В Соединённых Штатах Америки каждая четвёртая женщина постменопаузального возраста получает МГТ. В России менопаузальную гормональную терапию используют только 2 % женщин [36; 37]. Абсолютными противопоказаниями к гормональной терапии являются опухоли матки, яичников и молочных желез, маточные кровотечения неясного генеза, острый тромбоз, острая тромбоэмболическая болезнь, печеночная и почечная недостаточность, тяжёлые формы сахарного диабета. Осторожность в применении гормонов требуется и при наличии заболеваний, на течении которых может отразиться задержка жидкости (эпилепсия, мигрень, астма), а также при эндометриозе, бессимптомной миоме матки малых размеров, указаниях в анамнезе на желтуху беременных [38]. Следовательно, наличие этих ограничений делает актуальной проблему разработки клинико-диагностических критериев, на основании которых будут обоснованы принципы дифференцированной терапии, назначаемой для коррекции климактерических расстройств у больных с миомой матки.

Больные лейомиомой матки с климактерическим синдромом заслуживают особого внимания в плане возможности назначения им МГТ. Патологически измененный миометрий может непредсказуемо ответить на гормональное лечение. Резервом повышения эффективности менопаузального синдрома у женщин с миомой матки является персонализация менопаузальной гормональной терапии. Для этого необходим анализ данных динамического исследования ключевых молекулярно-фармакологических и биохимических параметров пациенток в зависимости от успеха лечения с дальнейшим выявлением маркера эффективности для использования его в индивидуальном подборе терапии конкретной пациентки. В исследовании

зарубежных ученых прошлого десятилетия назначение женщинам с лейомиомой матки небольших размеров МГТ через 6 месяцев привело к увеличению размеров узлов на 8,9 %. Спустя год размеры узлов не отличались от первоначальных, что позволило предположить возможность продолжения лечения без риска дальнейшего прогрессирования роста узлов [39]. Безопасность различных режимов гормональной терапии в отношении миомы матки оценивали по влиянию на величину опухоли.

В аналогичном когортном, проспективном исследовании сопоставляли клинический эффект гормональной терапии с ростом узла лейомиомы и индексом резистентности в маточной артерии. Авторы выявили рост узлов лейомиомы, который коррелировал со снижением индекса резистентности в маточной артерии уже через 3 месяца гормональной терапии [40]. На сегодняшний день используются более низкие дозы гормонов по сравнению с рекомендованными ранее. Возможность выбора низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ дает врачам-гинекологам реальный терапевтический инструмент для формирования персонализированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов и лейомиомой матки. В рамках современного, когортного исследования, проведенного в течение года, ученые не зафиксировали увеличения размеров матки по усредненным значениям. Они наблюдали 60 женщин в постменопаузе с бессимптомной миомой матки диаметром менее 3 см и более 3 см, которые получали гестаген в циклическом режиме в дозе 5 мг/сутки в сочетании с 50 мкг/сутки эстрадиола, вводимого трансдермально в постоянном режиме. Только у 6 пациенток с диаметром доминантного узла более 3 см выявлено увеличение объема миомы, которое сочеталось с низкими показателями индекса резистентности в маточной артерии. Таким образом, определение индекса резистентности в маточных артериях до назначения и на фоне гормональной терапии может способствовать прогнозированию роста опухоли матки [41]. Увеличение интенсивности кровотока и снижение периферического сосудистого сопротивления в узле лейомиомы матки, вероятно, обусловлено повышением концентрации эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови и их рецепторов в миометрии и узле лейомиомы, что приводит к вазодилатации, стимулирует ангиогенез и тормозит апоптоз клеток миометрия. Возможно, в будущем это может привести к росту лейомиомы, но требуется время для дальнейшего изучения. Изучение внутриопухолевого кровотока в постменопаузе на фоне гормонотерапии Тиболоном доказало отсутствие влияния на объем лейомиомы матки, а также увеличение пульсационного

индекса маточных артерий. В контрольной группе здоровых женщин в постменопаузе в данном исследовании отмечено снижение пульсационного индекса и индекса резистентности маточных артерий через год применения гормонотерапии [42]. Влияние различных путей введения гормональной терапии (трансдермального и перорального) на риск возникновения или роста миомы матки оценивали в двухлетнем, проспективном, рандомизированном исследовании. Через два года использования медроксипрогестерона ацетата перорально в комбинации с трансдермальным введением эстрадиола валерата в 5 % случаев наблюдалось возникновение новых узлов миомы, а рост существующих ранее узлов отмечен у 25 % пациенток. В группе женщин на фоне применения комбинации эстрадиола валерат и ципротерона ацетат перорально возникновение новых и роста существующих ранее узлов не выявлено [43]. В параллельном, независимом зарубежном исследовании изучалось влияние различных доз прогестерона, а также разных путей введения эстрогенного компонента у 40 пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки в течение 12 месяцев. Менопаузальная гормональная терапия назначалась в непрерывном режиме, эстрогенный компонент вводился как орально (конъюгированные эквинэстрогены 0,625 мг), так и трансдермально (эстрадиол 50 мкг). Более высокая доза прогестерона (медроксипрогестерона ацетат 5 мг и 2,5 мг) назначалась группе, которая получала трансдермальный эстроген. Параметры лейомиомы измерялись исходно и через год применения МГТ. Выявлено, что объем лейомиомы достоверно увеличился у женщин, получавших трансдермальную терапию, тогда как в группе с оральным введением эстрогенного компонента размеры лейомиомы сохранялись неизменными [44]. В связи с этим авторы высказали предположение о том, что различные пути введения эстрогенного компонента, также как и дозы прогестерона, могли бы повлиять на результаты исследования. У большинства женщин постменопаузального возраста с лейомиомой матки гормональная терапия не стимулирует рост миомы. В случае если матка действительно растет, это более вероятно связано с дозой гестагена в препарате, чем эстрогенного компонента. Доза медроксипрогестерона ацетата более 2,5 мг вызывает увеличение размеров миомы.

Таким образом, на основании всестороннего анализа литературных данных, посвященных применению менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с миомой матки, можно сделать вывод о том, что современные достижения не дают пока возможности для создания четких алгоритмов индивидуального выбора сроков начала, схем терапии МГТ при наличии лейомиомы матки и

также критериев отмены препаратов при появлении осложнений. Использование ультранизкодозированных препаратов МГТ наиболее безопасно и обосновано в отношении здоровья женщин с лейомиомой матки. Важно понимать, что менопаузальную гормональную терапию назначают не для лечения миомы матки, а для купирования климактерических симптомов. Высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых стероидов в сочетании с лейомиомой матки у пациенток не должна исключать МГТ, но требуется более тщательный контроль за состоянием миометрия, а также более дифференцированный подбор препаратов. Всем женщинам с лейомиомой матки перед назначением менопаузальной гормональной терапии рекомендуется пройти комплекс обследования в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте». После проведения комплекса клиничко-лабораторного и инструментального обследования необходима оценка степени тяжести климактерического синдрома, уточнение размеров и типа узла лейомиомы матки, проведение доплерометрии маточных артерий и интранодулярных сосудов. Женщинам с лейомиомой матки небольших размеров в постменопаузе с климактерическим синдромом показан персонализированный подход к выбору МГТ, основанный на выборе дозировки лекарственных форм, степени выраженности климактерических симптомов, вида и размеров лейомиомы. Эти пациентки должны находиться на диспансерном наблюдении, обязательным исследованием следует считать ультразвуковое обследование органов малого таза с определением М-эха, объема миоматозного узла, измерением скорости кровотока в узле и доплерометрию в маточных артериях один раз в 6 месяцев. Современные отечественные и зарубежные рекомендации не ограничивают продолжительность использования. При выявлении усиления васкуляризации узла и снижении периферического сосудистого сопротивления рекомендуется прекращение менопаузальной гормональной терапии, и врач решает вопрос о дальнейшей тактике ведения. Как вариант альтернативного лечения пациентке могут быть предложены растительные фитоэстрогены или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Эти препараты показали свою эффективность в отношении вазомоторных симптомов в краткосрочных исследованиях, однако их долгосрочная безопасность, в том числе влияние на лейомиому матки, требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Финансовой поддержки не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456019539>. Ссылка активна на 23.03.2018.
2. Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медицина; 2013.
3. Terada T. Giant subserosal lipoleiomyomas of the uterine cervix and corpus: a report of 2 cases Appl. Immunohistochem Mol. Morphol. 2015;23(2):e1–3. doi: 10.1097/pai.0b013e318218ae15.
4. Khan Z., Stewart E. A. Benign Uterine Diseases. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7-th ed. 2014;586–603. doi: 10.1016/b978-1-4557-2758-2.00027-5.
5. Зайдиева Я. З., Чечнева М. А., Горенкова О. С., Кручинина Е. В., Глазкова А. В. Миома матки у женщин в постменопаузе: влияние гормонотерапии. Проблемы репродукции. 2015;21(2):114–119. doi: 10.17116/repro2015212114-119.
6. Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Адамян Л. В. М.; 2015.
7. Гинекология: учебник. Под ред. Савельевой Г. М., Бреусенко В. Г. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
8. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
9. Hysterectomy NHS Choices. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/hysterectomy/>. Accessed April 24, 2014.
10. Карева Е. Н., Кононова И. Н. Миома матки: современные аспекты фармакотерапии. М.; 2017.
11. Sommer E. M., Balkwill A., Reeves G., Green J., Beral D. V., Coffey K. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. Eur. J. Epidemiol. 2015;30(6):493–499. doi: 10.1007/s10654-015-0016-7.
12. Key T. J., Appleby P. N., Reeves G. K., Roddam A. W., Helzlsouer K. J., Alberg A. J., Rollison D. E., Dorgan J. F., Brinton L. A., Overvad K., Kaaks R., Trichopoulos A., Clavel-Chapelon F., Panico S., Duell E. J., Peeters P. H., Rinaldi S., Fentiman I. S., Dowsett M., Manjer J., Lenner P., Hallmans G., Baglietto L., English D. R., Giles G. G., Hopper J. L., Severi G., Morris H. A., Hankinson S. E., Tworoger S. S., Koenig K., Zeleniuch-Jacquotte A., Arslan A. A., Toniolo P., Shore R. E., Krogh V., Micheli A., Berrino F., Barrett-Connor E., Laughlin G. A., Kabuto M., Akiba S., Stevens R. G., Neriishi K., Land C. E., Cauley J. A., Lui L. Y., Cummings S. R., Gunter M. J., Rohan T. E., Strickler H. D. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br. J. Cancer. 2011;105(5):709–722. doi: 10.1038/bjc.2011.254.
13. Bulun S. E. Uterine fibroids. N. Engl. J. Med. 2013;369(14):1344–1355. doi: 10.1056/nejmra1209993.
14. Makker A., Goel M. M. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. Reprod. Sci. 2013;20(6):631–638. doi: 10.1177/1933719112459221.
15. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., Murakami K., Yang H. J., Shimada K., Inoue M. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. Endocrinology. 2000;141(10):3852–3861. doi: 10.1210/endo.141.10.7719.
16. Алтухова О. Б., Чурносков М. И. Роль полиморфизмов генов в формировании миомы матки у пациенток наследственной отягощенностью. Российский иммунологический журнал. 2012;6(3–1)(14):43–44.
17. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013;171(2):329–332. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.010.
18. Song H., Lu D., Navaratnam K., Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (10):CD009505. doi: 10.1002/14651858.CD009505.pub2.
19. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S. R., Litta P., Islam M. S., Tranquilli A. L., Reis F. M., Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstet. Gynecol. Int. 2013; 2013:173184. doi: 10.1155/2013/173184.
20. Можейко Л. Ф., Лапотко М. Л., Карбонович В. О. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки. Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2013;1(25):56–61.
21. Horak P., Mara M., Dundr P., Kubinova K., Kuzel D., Hudecek R., Chmel R. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. Int. J. Endocrinol. 2012;2012:436174. doi: 10.1155/2012/436174.
22. Saldana T. M., Moshesh M., Baird D. D. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk. Ann. Epidemiol. 2013;23(5):286–290. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.03.003.
23. Fleischer R., Weston G. C., Vollenhoven B. J., Rogers P. A. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008;22(4):603–614. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005.
24. Xu Q., Ohara N., Chen W., Liu J., Sasaki H., Morikawa A., Sitruk-Ware R., Johansson E. D.,

Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Human Reprod.* 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.

25. Штох Е. А. Клинико-эхографические параллели у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки: Дисс. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2017. Доступно по: <http://health-family.ru/upload/iblock/b6c/b6c00dce0307b209cceb2fe335154a09.pdf>. Ссылка активна на 20.01.18.

26. Маринкин И. О., Айдагулова С. В., Зенина Ю. В., Соляников Д. А., Пивень Л. А., Тимофеева Ю. С., Архипов С. А., Омигов В. В. Роль фактора роста эндотелия сосудов в прогрессировании лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(6):4–8. doi: 10.17116/rosakush20161664-8.

27. Лицова А. О. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки, влияние агонистов гонадотропных релизинг-гормонов на их содержание и функциональное состояние: Дисс. ... канд. мед. наук. Иваново; 2013. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/430333/d?#?page=1>. Ссылка активна на 20.01.18.

28. Можейко Л. Ф., Белонович К. В. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки. *Медицинский журнал.* 2014;3(49):19–22.

29. Wu X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. Sweden, Stockholm: Karolinska Institutet; 2002.

30. Олейник Н. С. Особенности доплерометрии при миоме матки. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(2–1)(58):237–238.

31. Диомидова В. Н., Валеева О. В., Захарова О. В., Конькова М. В., Ищенко А. И., Чамеева Т. В., Семенова Е. Н. Возможности комплексной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и ее придатков. *Вестник Чувашского университета.* 2013;3:415–421.

32. Тихомиров А. Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий. *Медицинский алфавит.* 2017;2(10)(307):17–22.

33. Oh S. R., Cho Y. J., Han M., Bae J. W., Park J. W., Rha S. H. Uterine Lipoleiomyoma in Peri or Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* 2015;21(3):165–170. doi: 10.6118/jmm.2015.21.3.165.

34. Marret H., Fritel X., Ouldamer L., Bendifallah S., Brun J. L., De Jesus I., Derrien J., Giraudet G., Kahn V., Koskas M., Legendre G., Lucot J. P., Niro J., Panel P., Pelage J. P., Fernandez H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;165(2):156–164. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.

35. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=94#/text>. Ссылка активна на 24.03.2018.

36. Baber R. J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

37. Дни гормональной терапии в Калининграде. *Consilium Medicum.* 2015;17(6):16–27.

38. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: 22-е изд., перераб. испр. и доп. М.: АстраФармСервис; 2016.

39. Douchi T., Ijuin M., Ijuin T., Ijuin Y. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;48(3):219–223. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.10.010.

40. Colacurci N., De Franciscis P., Cobellis L., Nazzaro G., De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas.* 2000;35(2):167–173. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00115-8.

41. Chang I. J., Hong G. Y., Oh Y. L., Kim B. R., Park S. N., Lee H. H., Na Y. J., Namkung J. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *J. Menopausal Med.* 2013;19(3):123–129. doi: 10.6118/jmm.2013.19.3.123.

42. Gregoriou O., Konidaris S., Botsis D., Papadias C., Makrakis E., Creatsas G. Long-term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas.* 2001;40(1):95–99. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00234-1.

43. Polatty F., Viazzi F., Colleoni R., Nappi R. E. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas.* 2000;37(1):27–32. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00159-6.

44. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 1):3–63. doi: 10.1080/13697130500148875.

REFERENCES

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456019539>. Ссылка активна на 23.03.2018. (In Russ).

2. Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медитина; 2013. (In Russ).

3. Terada T. Giant subserosal lipoleiomyomas of

the uterine cervix and corpus: a report of 2 cases Appl. Immunohistochem Mol. Morphol. 2015;23(2):e1–3. doi: 10.1097/pai.0b013e318218ae15.

4. Khan Z., Stewart E. A. Benign Uterine Diseases. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7-th ed. 2014;586–603. doi: 10.1016/b978-1-4557-2758-2.00027-5.

5. Zaydieva Ya. Z., Chechneva M. A., Gorenkova O. S., Kruchinina E. V., Glazkova A. V. Uterine Fibroids in menopause women: effect of hormone therapy. Problemy reproduktivnoy. 2015;21(2):114–119. doi: 10.17116/repro2015212114-119.

6. Sochetannye dobrokachestvennye zabolevaniya matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Pod red. Adamyan L. V. M.; 2015. (In Russ).

7. Ginekologiya: uchebnik. Pod red. Savelevoy G. M., Breusenko V. G. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ).

8. Vikhlyayeva E. M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu leiomyomy matki. M.: MEDpress-inform; 2004. (In Russ).

9. Hysterectomy NHS Choices. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/hysterectomy/>. Accessed April 24, 2014.

10. Kareva E. N., Kononova I. N. Mioma matki: sovremennye aspekty farmakoterapii. M.; 2017. (In Russ).

11. Sommer E. M., Balkwill A., Reeves G., Green J., Beral D. V., Coffey K. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. Eur. J. Epidemiol. 2015;30(6):493–499. doi: 10.1007/s10654-015-0016-7.

12. Key T. J., Appleby P. N., Reeves G. K., Roddam A. W., Helzlsouer K. J., Alberg A. J., Rollison D. E., Dorgan J. F., Brinton L. A., Overvad K., Kaaks R., Trichopoulou A., Clavel-Chapelon F., Panico S., Duell E. J., Peeters P. H., Rinaldi S., Fentiman I. S., Dowsett M., Manjer J., Lerner P., Hallmans G., Baglietto L., English D. R., Giles G. G., Hopper J. L., Severi G., Morris H. A., Hankinson S. E., Tworoger S. S., Koenig K., Zeleniuch-Jacquotte A., Arslan A. A., Toniolo P., Shore R. E., Krogh V., Micheli A., Berrino F., Barrett-Connor E., Laughlin G. A., Kabuto M., Akiba S., Stevens R. G., Neriishi K., Land C. E., Cauley J. A., Lui L. Y., Cummings S. R., Gunter M. J., Rohan T. E., Strickler H. D. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. Br. J. Cancer. 2011;105(5):709–722. doi: 10.1038/bjc.2011.254.

13. Bulun S. E. Uterine fibroids. N. Engl. J. Med. 2013;369(14):1344–1355. doi: 10.1056/nejmra1209993.

14. Makker A., Goel M. M. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. Reprod. Sci. 2013;20(6):631–638. doi: 10.1177/1933719112459221.

15. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., Murakami K., Yang H. J., Shimada K., Inoue M. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. Endocrinology. 2000;141(10):3852–3861. doi: 10.1210/endo.141.10.7719.

16. Altukhova O. B., Churnosov M. I. Rol' polimorfizmov genov v formirovani miomy matki u patsientok nasledstvennoi otyagoshchennost'yu. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. 2012;6(3–1) (14):43–44. (In Russ).

17. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013;171(2):329–332. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.010.

18. Song H., Lu D., Navaratnam K., Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (10):CD009505. doi: 10.1002/14651858.CD009505.pub2.

19. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S. R., Litta P., Islam M. S., Tranquilli A. L., Reis F. M., Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstet. Gynecol. Int. 2013; 2013:173184. doi: 10.1155/2013/173184.

20. Mozheiko L. F., Lapotko M. L., Karbonovich V. O. Sovremennye aspekty etiopatogeneza i klassifikatsii miomy matki. Reproaktivnoe zdorov'e Vostochnaya Evropa. 2013;1(25):56–61. (In Russ).

21. Horak P., Mara M., Dundr P., Kubinova K., Kuzel D., Hudecek R., Chmel R. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. Int. J. Endocrinol. 2012;2012:436174. doi: 10.1155/2012/436174.

22. Saldana T. M., Moshesh M., Baird D. D. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk. Ann. Epidemiol. 2013;23(5):286–290. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.03.003.

23. Fleischer R., Weston G. C., Vollenhoven B. J., Rogers P. A. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008;22(4):603–614. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005.

24. Xu Q., Ohara N., Chen W., Liu J., Sasaki H., Morikawa A., Sitruk-Ware R., Johansson E. D., Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. Human Reprod. 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.

25. Shtokh E. A. Kliniko-ekhnograficheskie paralleli u patsientok reproduktivnogo vozrasta s

- miomoi matki: Diss. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk; 2017. Dostupno po: <http://health-family.ru/upload/iblock/b6c/b6c00dce0307b209cceb2fe335154a09.pdf>. Ssylka aktivna na 20.01.18. (In Russ).
26. Marinkin I. O., Aidagulova S. V., Zenina Yu. V., Solyanikov D. A., Piven L. A., Timofeeva Yu. S., Arkhipov S. A., Omigov V. V. Role of vascular endothelial growth factor in the progression of uterine leiomyoma in reproductive-aged women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(6):4–8. doi: 10.17116/rosakush20161664-8. (In Russ).
27. Litsova A. O. Rol' estestvennykh killerov v patogeneze bystrogo rosta miomy matki, vliyaniye agonistov gonadotropnykh rilizing-gormonov na ikh sodержание i funktsional'noe sostoyaniye: Dis... kand. med. nauk. Ivanovo; 2013. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/430333/d?#?page=1>. Ssylka aktivna na 20.01.18. (In Russ).
28. Mozheiko L. F., Belonovich K. V. Modern view of the etiopathogenesis of uterine myoma. *Meditinskii zhurnal*. 2014;3(49):19–22. (In Russ).
29. Wu X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. Sweden, Stockholm: Karolinska Institutet; 2002.
30. Oleynik N. S. Features of Dopplerometry at hysteromyoma. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2012;15(2–1)(58):237–238. (In Russ).
31. Diomidova V. N., Valeeva O. V., Zakharova O. V., Konkova M. V., Ishchenko A. I., Chameeva T. V., Semenova E. N. The possibilities of integrated Doppler ultrasonography in the diagnoses of the uterus and its appendages benign diseases. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2013;3:415–421. (In Russ).
32. Tikhomirov A. L. Modern medication of uterine myoma. *Meditinskii alfavit*. 2017;2(10)(307):17–22. (In Russ).
33. Oh S. R., Cho Y. J., Han M., Bae J. W., Park J. W., Rha S. H. Uterine Lipoleiomyoma in Peri or Postmenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2015;21(3):165–170. doi: 10.6118/jmm.2015.21.3.165.
34. Marret H., Fritel X., Ouldamer L., Bendifallah S., Brun J. L., De Jesus I., Derrien J., Giraudet G., Kahn V., Koskas M., Legendre G., Lucot J. P., Niro J., Panel P., Pelage J. P., Fernandez H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2012;165(2):156–164. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
35. Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin v zrelo m vozraste. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. M.; 2015. Dostupno po: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=94#/text>. Ssylka aktivna na 24.03.2018. (In Russ).
36. Baber R. J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
37. Hormone therapy days in Kaliningrad. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):16–27. (In Russ).
38. Spravochnik Vidal'. *Lekarstvennye preparaty v Rossii: 22-e izd., pererab. ispr. i dop.* M.: AstraFarmServis; 2016. (In Russ).
39. Douchi T., Ijuin M., Ijuin T., Ijuin Y. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;48(3):219–223. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.10.010.
40. Colacurci N., De Franciscis P., Cobellis L., Nazzaro G., De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas*. 2000;35(2):167–173. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00115-8.
41. Chang I. J., Hong G. Y., Oh Y. L., Kim B. R., Park S. N., Lee H. H., Na Y. J., Namkung J. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *J. Menopausal Med*. 2013;19(3):123–129. doi: 10.6118/jmm.2013.19.3.123.
42. Gregoriou O., Konidaris S., Botsis D., Papadias C., Makrakis E., Creatsas G. Long-term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas*. 2001;40(1):95–99. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00234-1.
43. Polatty F., Viazzi F., Colleoni R., Nappi R. E. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas*. 2000;37(1):27–32. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00159-6.
44. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(Suppl 1):3–63. doi: 10.1080/13697130500148875.

УДК 618.34.346-007.251-084

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Кондратюк Д. В., Рыбалка А. Н., Шлапак И. М., Сулима А. Н.*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия;***Для корреспонденции:** Кондратюк Денис Владимирович, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПМКВК и ДПО, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: denis_kon_ag@mail.ru**For correspondence:** Denis V. Kondratyuk, Senior Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty Post-diploma Education, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: denis_kon_ag@mail.ru**Information about authors:****Kondratyuk D. V.**, <https://orcid.org/0000-0001-5383-9326>**Rybalka A. N.**, <https://orcid.org/0000-0003-2786-5218>**Shlapak I. M.**, <https://orcid.org/0000-0002-1140-6378>**Sulima A. N.**, <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

РЕЗЮМЕ

В статье проведен анализ современных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и тактику ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек. Проанализирована отечественная и зарубежная литература, проведен обзор причин и факторов риска развития гнойно-септических осложнений преждевременного разрыва плодных оболочек. Намечены основные проблемы, связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек, а также возможные пути их решения.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек; этиопатогенез; профилактика.

ETIOPATHOGENESIS AND PREVENTION OF PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

Kondratyuk D. V., Rybalka A. N., Shlapak I. M., Sulima A. N.*Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

SUMMARY

The paper analyzes modern views on etiology, pathogenesis, diagnosis and management tactics of pregnant women with premature rupture of membranes. Has been analyzed the domestic and foreign literature, the causes and risk factors of development of purulent-septic complications of premature rupture membranes have been reviewed. The main problems which are associated with premature rupture of membranes are marked, as well as possible ways of their solution, are outlined.

Key words: premature rupture of membranes; etiopathogenesis; prevention.

Частота осложнений в акушерстве продолжает оставаться на высоком уровне. Одним из таких осложнений в акушерстве, составляющих сложную акушерскую ситуацию и имеющую неоспоримый вклад в формирование структуры перинатальной заболеваемости и смертности, является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО).

Частота встречаемости ПРПО за последнее время увеличилась в 1,5–2 раза. В структуре всех беременностей составляет 2–20 %. При доношенной беременности ПРПО наблюдается в 8–10 % случаев, сопровождает от 25 до 38 % преждевременных родов (ПР) и ассоциировано с 18–20 % перинатальной смертности. [1].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под ПРПО понимают нарушение целостности оболочек плода и излитие

околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. До настоящего момента факторы, провоцирующие ПРПО, являются дискуссионными, несмотря на прогресс медицины и большое количество исследований в этой области [2–5].

Факторами риска развития ПРПО в сочетании с ПР могут быть: экстрагенитальная патология; вредные привычки матери и неблагоприятные факторы трудового процесса на производстве; низкий социально-экономический статус; наследственные причины; ПР в анамнезе; перенесенные вирусные заболевания; истмико-цервикальная недостаточность; перерастяжение и аномалии развития матки; операции хирургического профиля во время беременности [6]. Инфекция выступает наиболее распространенной причиной ПРПО [7–9].

По данным современной науки, ПР, ассоциированные с ПРПО, в сроке 22–27 недель беременности имеют инфекционную этиологию либо обусловлены врожденной наследственной патологией плода. В сроке гестации 28–33 недели инфекционный фактор составляет 50 % случаев, а с 34 недели – обусловлено множеством других причин, которые не связаны с инфекцией.

Также одним из этиологических факторов ПРПО можно считать активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ активируется микроорганизмами при участии фагоцитов и макрофагов. Имеются данные о зависимости данной акушерской патологии от состояния антиоксидантной системы организма, в частности от концентрации антиоксиданта лютеина. Возрастание последнего в начале беременности способствует росту частоты ПРПО [10].

Ряд ученых выдвигают «коллагеновую» теорию возникновения ПРПО, а именно – патологию коллагена плодных оболочек. Именно повышение концентрации С-пропептида коллагена I типа в сроке 16 недель гестации и более приводит к увеличению частоты ПРПО. Этому также могут способствовать локальные дефекты плодных оболочек, обусловленные недостаточностью обмена микроэлементов и витаминов, являющихся компонентами металлопротеинов. Последние, как известно, регулируют процессы биосинтеза коллагена и эластина оболочек [11]. Лейкоциты, расположенные на границе материнских и плодных тканей, создают особое специфическое микроокружение, которое вызывает коллагеноз и способствует развитию ПРПО [12–15]. В современной зарубежной литературе имеются данные и о том, что при ПРПО происходит нарушение метаболизма в обмене плазминогена [16]. Были изучены процессы влияния прогестина и тромбина на экспрессию металлопротеиназы-3 в децидуальных клетках при ПРПО [17].

Сторонники простагландиновой теории связывают ПРПО с повышением синтеза простагландинов F_{2a} и e₂ клетками амниального эпителия [18]. Существующие варианты накопления простагландинов связаны с активизацией нейтрофилов, а также с особенностями самих бактерий. Так, первый вариант развития событий – когда бактериальная инфекция и воспалительный ответ способствуют продукции простагландинов нейтрофильными лейкоцитами в плодных оболочках, что каскадом вызывает деструкцию коллагена в околоплодных оболочках и тонус матки [19]. Штаммы некоторых бактерий образуют фосфолипазу A₂, а отсюда и высвобождение арахидоновой кислоты из мембран фосфолипидов в амнион [20–22]. Как известно, медиаторами родов у всех млекопитающих являются простагландины [10]. Глюкокор-

тикоиды, в свою очередь, отвечают за иммунный ответ на встречу с инфекционным агентом. Обладая противовоспалительным действием во многих тканях организма, глюкокортикоиды реализуют это путем подавления синтеза простагландинов, но в амнионе глюкокортикоиды, наоборот, увеличивают выработку простагландинов [16]. В литературе также приводятся данные, что дексаметазон нивелирует синтез фибронектина и коллагена III типа в начальных культурах эпителиальных амниотических клеток. Скорее всего, глюкокортикоиды синтезируются в ответ на стресс от бактериальной инфекции, что может способствовать ПРПО [10].

Изучалась коррелятивность показателей эластазы нейтрофилов (NE) с секреторным лейкоцитарным ингибитором протеазы (SLPI) при ПРПО. Нарушение баланса между последними приводит к «дефектному» процессу деструкции ткани в условиях хронического воспаления. В амниотической жидкости NE увеличивается и уменьшается SLPI при микробной инвазии в околоплодных водах. Это процесс происходит как при преждевременных родах, так и при родах в доношенном сроке [17]. Микробная инвазия в амниотическую полость увеличивает концентрацию IL-8 при ПРПО, что влечет в очаг воспаления и активирует нейтрофилы, повреждающие плодные оболочки [18]. Как известно, значение IL-6 в околоплодных водах коррелирует с инфекцией в матке, а значение IL-8 – с ПР [19].

1/3 (34 %) доношенных с ПРПО подтверждает наличие микробной инвазии [17]. Т-клеточная инфильтрация плодных оболочек способствует каскаду воспалительных цитокинов. Лейкоциты, которые благодаря хемокинам привлекаются к месту разрыва оболочек, выделяют ряд цитокинов: IL-1β, TNF, эластазу, коллагеназу и металлопротеиназу-9 (MMP-9). Данные цитокины катализируют процесс разрушения соединительной ткани и апоптоза плодных оболочек [9; 21].

Ряд ученых считают, что именно плод играет ведущую роль в патогенезе ПРПО. Определяя концентрацию MMP-9, IL-1β, растворимого рецептора TNF-1 (sTNF-R1), IL-6, и TNF-2 (sTNF-R2) в жидкой части плацентарной крови у женщин с ПРПО и женщин со своевременным излитием вод был выявлен рост MMP-9 и уменьшение IL-1β, sTNF-R1 и sTNF-R2 – этот факт тоже можно рассматривать как пусковой в патогенезе разрыва плодных оболочек. Доказана взаимосвязь показателей цитокинов жидкой части плацентарной крови и проявления восходящей инфекции [5].

Научно обсуждаются варианты раннего выявления внутриматочной инфекции с целью прогнозирования состояния женщины и новорожденного. Это значимо при ПРПО при отсутствии

готовности шейки матки к родам. Согласно литературным данным о наступлении и развитии родов, ПРПО можно рассматривать как процесс подготовительного периода к родам [23]. Проведены кольпоцитологические исследования при ПРПО, которые подтверждают со 100 % вероятностью первый или второй типы мазков («прогрессирующую беременность» или «близко к родам») [24].

Отсюда, как следствие, инфекционные осложнения в большинстве случаев отмечаются при недоношенной беременности. При данной ситуации развиваются состояния, опасные и угрожающие жизни матери и плода – гнойно-септические осложнения, преждевременное созревание шейки матки. Синтезируются ферменты, отслаивающие плаценту и способствующие размягчению оболочки плодного яйца. При недоношенной беременности основными причинами неонатальной смертности при наличии ПРПО являются незрелость органов и систем, сепсис и гипоплазия легких. Факторами риска неонатального сепсиса являются гестационный срок и развитие хориоамнионита [25; 26].

Имеются также и противоречивые научные данные о том, что именно интраамниальная инфекция, которая имеет связь с длительным безводным промежутком, дает возможность созреть легким плода, а также уменьшает риски респираторных осложнений [27]. Некоторые исследователи отметили, что зачастую ПРПО при недоношенном сроке беременности происходит на фоне повышенного содержания эндотоксина [13].

Частота ПРПО прямо пропорционально увеличивается до 30 % у женщин с уже имеющейся инфекцией цервикального канала (хламидийная инфекция, гонорея), бактериальной инфекцией влагалища (гарднереллез, кандидоз, вагинит, трихомонадная инфекция либо их сочетания), системной инфекцией, инфекцией, вызванной вирусами (вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса II, цитомегаловирусом) [7]. При обострении во время беременности хронического пиелонефрита вероятность ПРПО увеличивается до 60 %. В свою очередь, частота инфицирования восходящим путем оболочек околоплодных вод и микробной контаминации полости амниона составляет в первые сутки после ПРПО от 37,9 до 58,5 % [28].

Диагностировать ПРПО в 20–47 % случаев бывает достаточно сложно [29]. Установление точного диагноза ПРПО – это ключевой момент для дальнейшей акушерской тактики. Гипердиагностика ПРПО может привести к неоправданно длительной выжидательной тактике, следовательно, увеличивается риск восходящей инфекции. С другой стороны, это может привести к непоказанной го-

спитализации и последующему родовозбуждению [1]. Несовершенство комплекса стандартных методов исследования, которые используются, а именно: осмотр в стерильных зеркалах, проба «кашлевого толчка», нитразиновый тест, который основан на измерении pH секрета влагалища, феномен «папоротника», определяемый микроскопически при исследовании нативного мазка, маловодие, выявленное при ультразвуковом исследовании, не всегда подтверждают 100 % ПРПО. Достоверным подтверждением ПРПО можно считать отсутствие плодного пузыря при вагинальном осмотре и усиление подтекания вод при отталкивании предлежащей части. Представляет интерес внедрение в клиническую практику для подтверждения ПРПО иммунохроматографических тестов (основаны на определении веществ-маркеров, содержащихся в большом количестве преимущественно в околоплодных водах). На сегодняшний день экспресс-тест (основан на определении плацентарного α -микроглобулина-1) является одним из наиболее точных, но не всегда доступным в практическом акушерстве [14].

Наибольшие трудности представляет не столько диагностика ПРПО, сколько ранняя диагностика возможных септических состояний и осложнений его. Предложенные для диагностики ПРПО, благодаря достижениям последних лет, энзимы плазмы крови как биоценоз общих и местных реакций на тканевое повреждение, которое может быть вызвано различными причинами, также не всегда легкодоступны в акушерских стационарах. С-реактивный белок (СРБ), как маркер неспецифического воспаления, может быть использован как маркер развития инфекции при ПРПО. Рост СРБ в крови более 800 нг/мл ассоциирован с инфекцией внутри амниона, а значит и зависим с фуниситом, гистологически и клинически с хориоамнионитом [30; 31]. СРБ продуцируется гепатоцитами и не проникает через плаценту, что может косвенно отражать состояние плода. Изменение его концентрации может быть маркером присоединившейся инфекции или отображать фазы воспалительного ответа. Однако взгляды ученых противоречивы в отношении специфичности СРБ, поскольку увеличение его концентрации бывает возможным и при нормально протекающей беременности [32; 33]. Бактериальные эндотоксины и провоспалительные цитокины стимулируют выработку кальцитонина, а его предшественник, как известно, является маркером сепсиса. Последнему отводится высокая роль в диагностике сепсиса.

Таким образом, как мать, так и плод при ПРПО даже при отсутствии первичной инфекции не имеют защитных механизмов против инфекционных агентов и последующего развития воспаления.

Ребром стоит вопрос о единстве взглядов на тактику сохранения и курации беременности и родов, которые осложнены ПРПО при доношенной гестации. Ряд ученых рассматривают целесообразность применения выжидательной тактики. Остальные полагают, что нарушение целостности амниона может нести угрозу инфицирования, развития осложнений, как для матери, так и для плода, и являются сторонниками активной тактики при ПРПО. У большего процента женщин с ПРПО при доношенной гестации родовая деятельность может развиваться спонтанно и относительно быстро. Тактика ведения пациенток с ПРПО подробно описана в клинических рекомендациях [4].

Патогенез ПРПО разноречив, и существующие биохимические аспекты патогенеза ПРПО (уточнение или опровержение некоторых из них) позволят ускорить решение ряда акушерских проблем, связанных с вопросами тактики ведения беременности и родов при ПРПО в практическом акушерстве. Разработка и внедрение новых методов превентивной профилактики гнойно-септических осложнений при ПРПО позволит превентивно подойти к профилактике даже возможного сепсиса.

Описанные выше предпосылки к развитию гнойно-септических осложнений у беременных с ПРПО (особенно у которых проводится длительная выжидательная тактика) диктуют необходимость оценки состояния беременной на доклиническом этапе развития данных осложнений. Эндотоксин-липополисахарид, повышение которого отмечается при размножении микроорганизмов в амниотической жидкости, способен катализировать гемодинамические расстройства и диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию (как крайний вариант, вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания), потенцировать адгезивные свойства тромбоцитов, активировать систему сворачиваемости крови, провоцировать преждевременные роды, развитие энцефалопатии и токсической дистрофии печени [34]. Высокая вирулентность возбудителей, наличие высокоактивных ферментов и токсинов, иммунодефицит, неблагоприятный аллергический фон, повышенная индивидуальная чувствительность организма, несвоевременно начатое лечение – все это может стать факторами развития инфекционных осложнений. Для последних характерно присутствие синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ): нарушаются макро- и микроциркуляция крови, водно-электролитный баланс, кислотно-основное равновесие, накапливаются избыточные клеточные и промежуточные продукты обмена веществ. ЭИ есть полиэтиологичный и полипатогенетический синдром, который характеризуется накоплением в тканях и биологических жидко-

стях эндогенных токсических субстанций, избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ. ЭИ сопровождает все заболевания, связанные с повышенным белковым катаболизмом, деструкцией тканей, нарушением выделительных и детоксикационных систем организма [34]. ЭИ предшествует гнойно-септическим осложнениям, инфекционно-токсическому, или септическому, шоку, для которого характерны все критерии шока как типового патологического процесса. Оценка ЭИ у беременных с ПРПО может стать ключевым в ранней диагностике и прогнозе исхода родов.

В настоящее время существуют разногласия в диагностических и лечебных подходах клиницистов к курации состояний, описываемых синдромами эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа, роль именно ЭИ подтверждена биохимическими исследованиями. Несмотря на то, что эндогенная интоксикация полиэтиологична, необходимо выделять следующие лабораторные стигмы, основные первичные механизмы ее развития: продукционный или обменный, резорбтивный, реперфузионный, ретенционный, инфекционный.

Применение коэффициентов интоксикации у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза повышает оценку степени эндогенной интоксикации, а значит, может служить в качестве оценочного критерия необходимости применения уже и экстракорпоральных методов детоксикации [34]. В арсенал детоксикационных средств лечения эндогенной интоксикации входят гемосорбция, лимфосорбция, плазмасорбция, ультрафиолетовое облучение крови, плазмаферез и другие методы [1].

Использование плазмафереза в акушерстве и гинекологии обусловлено его доказанной эффективностью при лечении широкого спектра патологических состояний, а также практическим отсутствием побочных эффектов при правильном проведении процедуры [34].

Учитывая наличие у беременных физиологической иммуносупрессии, кульминация проявления гнойно-септических осложнений может быть отсрочена по времени в зависимости от присутствия сопутствующей патологии. Изучение фонового состояния беременной при наличии рисков молниеносного развития этих осложнений, их ранняя диагностика, и пути профилактики, всегда представляют научный и практический интерес, способный повлиять на перинатальный исход этой беременности, здоровье матери и будущего ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г. Т., Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С., Баев О. Р., Клименченко Н. И., Тетруашвили Н. К., Тютюнник В. Л., Ходжаева З. С., Холин А. М. Преждевременный разрыв плодных оболочек: клинические рекомендации (протокол). Москва: ФГБУ «НЦАГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; 2014.
2. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Тоноян Л. А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/240258/d?#?page=1>. Ссылка активна 25.03.2018.
4. Dollner H., Vatten L., Halgunset J., Rahimipoor S., Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG*. 2002;109(5):534–539.
5. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. Под ред. Савельевой Г. М., Серова В. Н., Сухих Г. Т. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
6. Орджоникидзе Н. В., Емельянова А. И., Панов В. О., Кесова М. И., Потапова С. Ю. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов. Под ред. Сухих Г. Т. М.: Пресс-Меню, 2009.
7. Дианова Т. В., Свердлова Е. С., Кулинич С. И. Течение беременности и родов у женщин с урогенитальными инфекциями. IV съезд акушеров-гинекологов России; 30 Сентября – 2 Октября, 2008; Москва. Доступно по: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md08.pdf. Ссылка активна на 24.03.2018.
8. Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Antsaklis A., Breborowicz G., Gratacos E., Husslein P., Lamont R., Mikhailov A., Montenegro N., Radunovic N., Robson M., Robson S. C., Sen C., Shennan A., Stamatian F., Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659–667. doi: 10.3109/14767058.2011.553694.
9. Gomez-Lopez N., Estrada-Gutierrez G., Jimenez-Zamudio L., Vega-Sanchez R., Vadillo-Ortega F. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor. *J. Reprod. Immunol.* 2009;80(1–2):122–131. doi: 10.1016/j.jri.2009.01.002.
10. Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E., Olson D. M., Estrada-Gutiérrez G., Vadillo-Ortega F. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review. *Biol. Reprod.* 2010;82(5):809–814. doi: 10.1095/biolreprod.109.080432.
11. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G., Shynlova O., Tower C. L., Garrod A., Lye S. J., Jones R. L. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol. Reprod.* 2012;86(2):39. doi: 10.1095/biolreprod.111.095505.
12. Bardou M., Hadi T., Mace G., Pesant M., Debermont J., Barrichon M., Wendremaire M., Laurent N., Sagot P., Lirussi F. Systemic increase in human maternal circulating CD14+CD16- MCP-1+ monocytes as a marker of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(1):70.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.031.
13. Алеев И. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо. Под ред. Радзинского В. Е., Ордянц И. М. М.: Медиа-бюро StatusPraesens; 2011.
14. Gómez López N. Y., Estrada Gutiérrez G., Beltrán Montoya J., Vadillo Ortega F. Assessment of a microarray of solid-phase antibodies to the study of chemokines secreted by the chorioamniotic membrane. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2006;74(12):666–670.
15. Арутюнян А. М., Мищенко А. Л., Казакова Л. А. Несвоевременное излитие околоплодных вод и родовой травматизм у беременных, принимающих глюкокортикоиды. VIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»; Октябрь 3–6, 2006; Москва. Доступно по: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md06_part1.pdf. Ссылка активна на 24.03.2018.
16. Gomez-Lopez N., Vadillo-Perez L., Hernandez-Carbajal A., Godines-Enriquez M., Olson D. M., Vadillo-Ortega F. Specific inflammatory microenvironments in the zones of the fetal membranes at term delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;205(3):235.e15–24. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.019.
17. Seong H. S., Lee S. E., Kang J. H., Romero R., Yoon B. H. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(4):375.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.040.
18. Storme L., Rakza T., Houfflin-Debarge V., Dufour P., Bouissou A., Subtil D., Deruelle P. Consequences of premature rupture of the membranes in the perinatal lung. *Arch. Pediatr.* 2007;14(Suppl 1):S42–48.
19. Norman J. E., Bollapragada S., Yuan M., Nelson S. M. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2007;7(Suppl 1):S7. doi: 10.1186/1471-2393-7-S1-S7.
20. Kumar D., Fung W., Moore R. M., Pandey V., Fox J., Stetzer B., Mansour J. M., Mercer B. M., Redline R. W., Moore J. J. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal

2018, том 21, № 2, вып. 2

membranes. *Biol. Reprod.* 2006;74(1):29–34. doi: 10.1095/biolreprod.105.045328.

21. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A. P., Olson D. M., Vadillo-Ortega F. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod. Sci.* 2013;20(3):276–284. doi: 10.1177/1933719112452473.

22. Tamassia N., Le Moigne V., Calzetti F., Donini M., Gasperini S., Ear T., Cloutier A., Martinez F. O., Fabbri M., Locati M., Mantovani A., McDonald P. P., Cassatella M. A. The MyD88-independent pathway is not mobilized in human neutrophils stimulated via TLR4. *J. Immunol.* 2007;178(11):7344–7356.

23. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Плеханова Е. Р., Клименко П. А., Сичинава Л. Г., Выхристюк Ю. В., Таран А. Г., Прядко Е. С., Лебедев Е. В. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(3):52–59.

24. Ходжаева З. С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины (клиническая лекция). Гинекология. 2010;12(2):12–16.

25. Vermillion S. T., Soper D. E., Newman R. B. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183(4):810–814. doi: 10.1067/mob.2000.108838.

26. Salem S. Y., Sheiner E., Zmora E., Vardi H., Shoham-Vardi I., Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006;274(4):198–202. doi: 10.1007/s00404-006-0135-1.

27. Richardson B. S., Wakim E., daSilva O., Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;195(5):1357–1365. doi: 10.1016/j.ajog.2006.03.053.

28. Chan G. J., Lee A. C., Baqui A. H., Tan J., Black R. E. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.

29. Al-Kadri H. M., Bamuhair S. S., Johani S. M., Al-Buriki N. A., Tamim H. M. Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study. *Int. J. Womens Health.* 2013;5:729–735. doi: 10.2147/IJWH.S52206.

30. Menon R., Fortunato S. J. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2007;21(3):467–478. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.008.

31. Azizia M. M., Irvine L. M., Coker M., Sanusi F. A. The role of C-reactive protein in modern obstetric and gynecological practice. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006;85(4):394–401.

32. Глуховец Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006.

33. Sereepapong W., Limpongsanurak S., Triratanachai S., Wannakrairot P., Charuruks N., Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J. Med. Assoc. Thai.* 2001;84(Suppl 1):S360–366.

34. Виноградова О. П., Гладили Г. П., Кузнецова М. Н., Советкина О. А. О маркерах степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии. Фундаментальные исследования. 2012;8–1:60–63.

REFERENCES

1. Sukhikh G. T., Serov V. N., Adamyan L. V., Filippov O. S., Baev O. R., Klimenchenko N. I., Tetruashvili N. K., Tyutyunnik V. L., Khodzhaeva Z. S., Kholin A. M. *Prezhdevremennyy razryv plodnykh obolochek: klinicheskie rekomendatsii (protokol)*. Moskva: FGBU «NTsAGP im. akad. V. I. Kulakova» Minzdrava Rossii; 2014. (In Russ).

2. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinskii V. E., Saveleva G. M. *Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).

3. Tonoyan L. A. *Taktika vedeniya rodov pri prezhdevremennom izlitii okoloplodnykh vod: Dis. ... kand. med. nauk*. Moskva; 2007. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/240258/d?#?page=1>. Ssylka aktivna 25.03.2018. (In Russ).

4. Dollner H., Vatten L., Halgunset J., Rahimipour S., Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG.* 2002;109(5):534–539.

5. *Akusherstvo i ginekologiya: klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. Savelevoi G. M., Serova V. N., Sukhikh G. T. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ).

6. Ordzhonikidze N. V., Emel'yanova A. I., Panov V. O., Kesova M. I., Potapova S. Yu. *Beremennost' i rody pri zabollevaniyakh mochevyvodyashchikh organov*. Pod red. Sukhikh G. T. M.: Press-Menyu, 2009. (In Russ).

7. Dianova T. V., Sverdlova E. S., Kulinich S. I. *Techenie beremennosti i rodov u zhenshchin s urogenital'nymi infektsiyami*. IV s'ezd akusherov-ginekologov Rossii; 30 Sentyabrya – 2 Oktyabrya, 2008; Moskva. Dostupno po: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md08.pdf. Ssylka aktivna na 24.03.2018. (In Russ).

8. Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Antsaklis A., Breborowicz G., Gratacos E., Husslein P., Lamont R., Mikhailov A., Montenegro N., Radunovic

- N., Robson M., Robson S. C., Sen C., Shennan A., Stamatian F., Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659–667. doi: 10.3109/14767058.2011.553694.
9. Gomez-Lopez N., Estrada-Gutierrez G., Jimenez-Zamudio L., Vega-Sanchez R., Vadillo-Ortega F. Fetal membranes exhibit selective leukocyte chemotactic activity during human labor. *J. Reprod. Immunol.* 2009;80(1–2):122–131. doi: 10.1016/j.jri.2009.01.002.
10. Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E., Olson D. M., Estrada-Gutiérrez G., Vadillo-Ortega F. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review. *Biol. Reprod.* 2010;82(5):809–814. doi: 10.1095/biolreprod.109.080432.
11. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G., Shynlova O., Tower C. L., Garrod A., Lye S. J., Jones R. L. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol. Reprod.* 2012;86(2):39. doi: 10.1095/biolreprod.111.095505.
12. Bardou M., Hadi T., Mace G., Pesant M., Debermont J., Barrichon M., Wendremaire M., Laurent N., Sagot P., Lirussi F. Systemic increase in human maternal circulating CD14+CD16- MCP-1+ monocytes as a marker of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(1):70.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.031.
13. Aleev I. A. *Prezhdevremennyyi razryv plodnykh obolochek. Informatsionnoe pis'mo. Pod red. Radzinskogo V. E., Ordiyants I. M. M.: Mediabyuro StatusPraesens; 2011. (In Russ).*
14. Gómez López N. Y., Estrada Gutiérrez G., Beltrán Montoya J., Vadillo Ortega F. Assessment of a microarray of solid-phase antibodies to the study of chemokines secreted by the chorioamniotic membrane. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2006;74(12):666–670.
15. Arutyunyan A. M., Mishchenko A. L., Kazakova L. A. Nesvoevremennoe izlitie okolooplodnykh vod i rodovoi travmatizm uberemennykh, prinyimayushchikh glyukokortikoidy. VIII Vserossiiskii nauchnyi forum «Mat' i ditya»; Oktyabr' 3–6, 2006; Moskva. Dostupno po: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md06_part1.pdf. Ssylka aktivna na 24.03.2018. (In Russ).
16. Gomez-Lopez N., Vadillo-Perez L., Hernandez-Carbajal A., Godines-Enriquez M., Olson D. M., Vadillo-Ortega F. Specific inflammatory microenvironments in the zones of the fetal membranes at term delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;205(3):235.e15–24. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.019.
17. Seong H. S., Lee S. E., Kang J. H., Romero R., Yoon B. H. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(4):375.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.040.
18. Storme L., Rakza T., Houfflin-Debarge V., Dufour P., Bouissou A., Subtil D., Deruelle P. Consequences of premature rupture of the membranes in the perinatal lung. *Arch Pediatr.* 2007;14(Suppl 1):S42–48.
19. Norman J. E., Bollapragada S., Yuan M., Nelson S. M. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2007;7(Suppl 1):S7. doi: 10.1186/1471-2393-7-S1-S7.
20. Kumar D., Fung W., Moore R. M., Pandey V., Fox J., Stetzer B., Mansour J. M., Mercer B. M., Redline R. W., Moore J. J. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes. *Biol. Reprod.* 2006;74(1):29–34. doi: 10.1095/biolreprod.105.045328.
21. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A. P., Olson D. M., Vadillo-Ortega F. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod. Sci.* 2013;20(3):276–284. doi: 10.1177/1933719112452473.
22. Tamassia N., Le Moigne V., Calzetti F., Donini M., Gasperini S., Ear T., Cloutier A., Martinez F. O., Fabbri M., Locati M., Mantovani A., McDonald P. P., Cassatella M. A. The MyD88-independent pathway is not mobilized in human neutrophils stimulated via TLR4. *J. Immunol.* 2007;178(11):7344–7356.
23. Saveleva G. M., Shalina R. I., Plekhanova E. R., Klimenko P. A., Sichinava L. G., Vykhristiuk Iu. V., Taran A. G., Priadko E. S., Lebedev E. V. Preterm labor: current problems. *Rossiiskii vestnik akusheraginekologa.* 2010;10(3):52–59. (In Russ).
24. Khodzhaeva Z. S. Taktika vedeniya spontannykh prezhdevremennykh rodov s pozitsii dokazatel'noi meditsiny (klinicheskaya lektsiya). *Ginekologiya.* 2010;12(2):12–16. (In Russ).
25. Vermillion S. T., Soper D. E., Newman R. B. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183(4):810–814. doi: 10.1067/mob.2000.108838.
26. Salem S. Y., Sheiner E., Zmora E., Vardi H., Shoham-Vardi I., Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006;274(4):198–202. doi: 10.1007/s00404-006-0135-1.
27. Richardson B. S., Wakim E., daSilva O., Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;195(5):1357–1365. doi: 10.1016/j.ajog.2006.03.053.
28. Chan G. J., Lee A. C., Baqui A. H., Tan J., Black R. E. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review

and meta-analysis. PLoS Med. 2013;10(8):e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.

29. Al-Kadri H. M., Bamuhair S. S., Johani S. M., Al-Buriki N. A., Tamim H. M. Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study. Int. J. Womens Health. 2013;5:729–735. doi: 10.2147/IJWH.S52206.

30. Menon R., Fortunato S. J. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2007;21(3):467–478. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.008.

31. Azizia M. M., Irvine L. M., Coker M., Sanusi F. A. The role of C-reactive protein in modern obstetric and gynecological practice. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006;85(4):394–401.

32. Glukhovets B. I. Voskhodyashchee infitsirovanie fetoplatsentarnoi sistemy. M.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ).

33. Sereepapong W., Limpongsanurak S., Triratanachat S., Wannakrairot P., Charuruks N., Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. J. Med. Assoc. Thai. 2001;84(Suppl 1):S360–366.

34. Vinogradova O. P., Gladilin G. P., Kuznetsova M. N., Sovetkina O. A. About the level of endogenous intoxication syndrome at inflammatory diseases of small pelvis organs in gynecology. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;8–1:60–63. (In Russ).

УДК 618.3-06

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Манухин И. Б., Крапошина Т. П., Манухина Е. И., Керимова С. П., Испас А. А.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, 20, Москва, Россия;

Для корреспонденции: Керимова Саида Пирбалаевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: ksp-91@list.ru

For correspondence: Saida P. Kerimova, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: ksp-91@list.ru

Information about authors:

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Kraposhina T. P., <https://orcid.org/0000-0001-8839-1138>

Manukhina E. I., <https://orcid.org/0000-0003-2576-4368>

Kerimova S. P., <https://orcid.org/0000-0003-3546-6866>

Ispas A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8635-7294>

РЕЗЮМЕ

В статье проведен обзор современной литературы по проблеме неразвивающейся беременности. Выделены ведущие факторы, приводящие к развитию неразвивающейся беременности. Отмечена роль микробных, вирусно-бактериальных, генетических факторов и иммунной системы в формировании неразвивающейся беременности. Выделены критерии эффективности прегравидарной подготовки после неразвивающейся беременности и описаны принципы пролонгирования беременности при повторном ее планировании.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; факторы риска; иммунная система; эндокринная система.

UNDEVELOPED PREGNANCY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Manukhin I. B., Kraposhina T. P., Manukhina E. I., Kerimova S. P., Ispas A. A.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

The article reviews modern literature on the problem of undeveloped pregnancy. The main factors leading to the development of an undeveloped pregnancy are identified. The role of microbial, viral-bacterial, genetic factors and the immune system in the formation of an undeveloped pregnancy was noted. Criteria for the effectiveness of pre-gravid training after an undeveloped pregnancy are singled out and principles of prolonging pregnancy are described in the case of its repeated planning.

Key words: undeveloped pregnancy; risk factors; immune system; endocrine system.

Неразвивающаяся беременность представляет собой особую форму невынашивания беременности, при которой происходит гибель эмбриона (плода) на ранних сроках гестации с длительной задержкой его в полости матки [1].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1995) в рубрике «Беременность с абортным исходом» выделены отдельные формы патологии беременности на ранних сроках. В этой классификации погибшее плодное яйцо – анэмбриония – это пустой зародышевый мешок, возникший в результате аплазии или ранней резорбции эмбриобласта. Синонимами этих терминов являются понятия «несостоявшийся выкидыш», «неразвивающаяся» или «замершая» беременность [2].

Имеется множество причин неразвивающейся беременности, и нередко они комплексны. Следует отметить, что чаще всего сложно установить кон-

кретный фактор, который мог привести к неразвивающейся беременности, так как этому мешает мацерация тканей в результате гибели плода, что значительно затрудняет их генетическое и морфологическое исследование [3].

По данным многих исследований выяснено, что инфекционный фактор играет основную роль в патогенезе неразвивающейся беременности. Он способствует развитию воспалительного процесса в полости матки, нарушению гомеостаза в гравидарном эндометрии, запуская иммунологический механизм гибели плодного яйца [4].

Часто к неразвивающейся беременности приводят инфекции, передающиеся половым путем: вирусные, паразитарные, микоплазменные, хламидийные, бактериальные, спирохетозные и другие. В настоящее время особенностью возбудителей генитальных инфекций считаются частые их ассоциации. Микоплазмы, хламидии и грибы рода

Candida преобладают среди микробных агентов [5].

Даже при отсутствии прямого специфического воздействия на плод персистенция микроорганизмов в эндометрии, ведущая к морфофункциональным нарушениям репродуктивной системы с формированием хронического эндометрита, ведет к отклонениям в развитии эмбриона. У 67,7 % женщин генезом невынашивания беременности инфекционного характера при микробиологических и морфологических исследованиях эндометрия выявлено наличие хронического эндометрита и персистенции условно-патогенных бактерий [4; 5].

Показано, что у пациенток с данной патологией условно-патогенные микроорганизмы обнаружены в 20 % случаев, а вирусно-бактериальные ассоциации – в 70 % [6]. У женщин, имеющих хронические воспалительные процессы, наиболее часто обнаруживается стафилококк – у 15 %; стафилококк в ассоциации с кишечной палочкой – у 11,7 %; энтерококки – у 7,2 %; уреаплазмы обнаруживают у 6,6 %; микоплазмы – в 6,1 % случаев; вирус простого герпеса – у 20,5 %; хламидии – у 15 %; гарднереллы – в 12,5 % случаев. Результатом невозможности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полноценно ликвидировать инфекционный агент вместе с тем, чтобы ограничить его распространение, активируя Т-лимфоциты (Т-хелперы, естественные киллеры) и макрофаги, является бактериально-вирусная контаминация эндометрия. По данным исследований, частота женщин с привычным невынашиванием беременности, имеющих инфекцию, вызванную вирусами группы герпеса, колеблется от 55 % до 85 % [1].

Полученные данные объясняются тем, что идеальной средой для пролиферации бактерий и вирусов являются эмбриональные клетки, децидуальная ткань эндометрия с их высоким уровнем метаболизма, следствием чего и является нарушение дифференцировки зародышевых листков, эмбриопатии и остановка развития плода [4].

Предполагают, что хронический эндометрит является неадекватным иммунным ответом на присутствие эндогенных бактерий, что запускает аутоиммунное (асептическое) воспаление, которое подпитывается персистенцией вполне легитимных микробов. Некоторые авторы считают, что взаимодействие иммунной системы с симбионтами – это особая форма иммунного ответа, отдельно от противоинфекционной защиты [7; 8].

При изучении молекулярных и иммунных механизмов хронизации воспаления в начале XXI века была выявлена инфламماسома, которая участвует как в нормальной, так и в патологической воспалительной реакции. Инфламмасы пред-

ставляют собой особые мультибелковые комплексы, которые поддерживают заболевание и способствуют закреплению воспалительного ответа на долгие годы, то есть хронизации процесса. Было выяснено, что любой воспалительной реакции предшествует сборка в дендритах инфламماسом, которые запускают провоспалительный ответ. Сборка инфламماسом протекает в довольно короткие сроки и после результативного воспалительного ответа также быстро происходит демонтаж собранных комплексов. Выдвинуто предположение о том, что столь сверхбыстрая ликвидация инфламماسом позволяет избежать неадекватно сильного иммунного ответа [9; 10].

В случаях, когда прерывание беременности произошло до 6–7 недель гестации, генетические аномалии обнаруживаются у 82 % абортусов. В результате хромосомных аномалий происходит 50 % выкидышей. Ввиду этих данных во многих странах Евросоюза отказываются от сохраняющей терапии до 11–12 недель.

Различают генные (точечные) мутации, когда изменения происходят на молекулярном уровне, и абберрации хромосом: делеции, дупликации, трансфокации, инверсии. Ген – структурная и функциональная единица, несущая наследственную информацию. Гены определяют наследственные признаки организмов, передающиеся от родителей потомству [11].

Нарушение функционирования системы антикоагулянтов (вытеснение аннексина-5 с поверхности клеточной мембраны эндотелия и синцитиотрофобласта, повреждение в системе протеина-С, нарушение образования тканевого плазминогена, снижение активности антитромбина, повреждение мембран эндотелия и индукции синтеза тканевого фактора, подавление продуцирования простациклина эндотелием, изменение функционального состояния тромбоцитов) провоцирует тромбофилическое влияние антифосфолипидных антител [12; 13].

Антитела к β -субъединице хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) являются одним из вариантов аутоиммунных взаимодействий матери и плода. При аутосенсбилизации к β -ХГЧ основное повреждение обнаружено на ворсинах синцитиотрофобласта, вследствие чего развиваются дистрофические и некротические изменения децидуальной ткани, снижаются инвазивные свойства цитотрофобласта, нарушается гестационная перестройка спиральных артерий [1].

Сидельникова В. М. и соавт. (2010) указывают на роль аутоантител к прогестерону, высокий уровень которых определяет недостаточность лютеиновой фазы, уровень прогестерона равен нижней границе нормы, имеется картина «тонкого» эндо-

метрия в сроки «окна имплантации», часто развивается первичная плацентарная недостаточность.

Также выделяют такие аутоантитела как антиспермальные, антитела против нуклеиновых кислот, антитела против собственных лимфоцитов, которые отягощают и даже прерывают беременность на ранних сроках [14; 15].

Наличие у супругов одинаковых аллелей генов HLA является одной из иммуногенетических причин неразвивающейся беременности [16].

Иммунный ответ матери на трофобласт при недостаточности рецепторного аппарата эндометрия и дефиците прогестерона заключается в сдвиге в сторону активных киллеров (CD56+), продуцирующих провоспалительные цитокины (Th1): IL1, IL6, TNF α , IFN γ , которые, в свою очередь, активируют протромбокиназу, вследствие чего происходит ограничение инвазии трофобласта, тромбозы, инфаркты и, как итог, выкидыш [13; 15; 17].

Выявлено, что противовоспалительные Th2 цитокины способствуют благоприятному течению беременности, тогда как провоспалительные Th1 цитокины (IL1, IL2, IFN γ , TNF2) способствуют ее прерыванию. Критериями неблагоприятного прогнозирования беременности на ранних сроках (6–12 недель) являются нарушения в структуре взаимодействия системы гемостаза и иммунной системы (сочетание дисбаланса Th1/Th2 цитокинов и признаков гиперкоагуляции) [18].

Нарастающая редукция эмбриохориального кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями ворсин хориона; накопление фибриноида в межворсинчатом пространстве; прекращение маточно-плацентарного кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями децидуальной ткани; перифокальная лейкоцитарно-фибринозная экссудативная реакция эндометрия – это те патологические процессы, которые характерны для морфологической картины неразвивающейся беременности [19].

Несомненно, что персистирующая внутриматочная урогенитальная инфекция есть мощный фактор, который запускает цепочку активации цитокинов (TNF α , IL2, IFN γ , IL12, IL15) и естественных цитотоксических клеток (ЕК), которые, в свою очередь, в условиях воспаления действуют повреждающе на уровне эндотелия хориона. На ранних сроках беременность протекает на фоне вялотекущего хорионита в результате того, что персистирующий инфекционно-воспалительный процесс в эндометрии способствует нарушению процесса формирования хориона (первой волны инвазии цитотрофобласта), вследствие чего происходит нарушение процессов дифференцирования и инвазии трофобласта, микротромбы образуются в сосудах

децидуальной ткани, и, как итог, происходит гибель эмбриона [15; 20].

Зачастую такие клинические признаки неразвивающейся беременности, как боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, несоответствие размеров матки предполагаемому сроку гестации, проявляются только через 2–6 недель после прекращения ее развития. Ранняя диагностика неразвивающейся беременности имеет немаловажное значение: сокращаются сроки обследования беременной, уменьшаются риски возникновения осложнений, которые связаны с длительным пребыванием погибшего плодного яйца в полости матки [16; 21].

Стертая картина признаков нарушения беременности определяется при неразвивающейся беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку гравидации. Отмечаются боли внизу живота, скудные кровяные выделения из половых путей, субъективное ощущение беременности пациенткой постепенно исчезает, на предельно низком уровне находится хорионический гонадотропин [1].

Более информативным методом диагностики неразвивающейся беременности считается ультразвуковое исследование [22]. Благодаря данному методу установление диагноза неразвивающейся беременности возможно задолго до появления жалоб. В таких случаях выявляется отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 7 недель гестации или отсутствие сердцебиения плода. Различают анэмбрионию двух типов: при первом типе зародыш не визуализируется, средний диаметр плодного яйца не превышает 2,5 см, наблюдается несоответствие размеров матки и плодного яйца сроку гестации и нет их нарастания при динамическом наблюдении. При втором типе отмечается нормальный рост плодного яйца, в котором полностью отсутствуют эмбрион, либо заметны его «остатки» в виде «позвоночного сгиба». В данном случае с 8-й недели не удаётся чётко выявить закладку ворсинчатого хориона.

Визуализировать погибший плод не удаётся на раннем сроке беременности и при длительном пребывании его в матке. Размеры матки не соответствуют сроку беременности, имеются признаки деформации плодного яйца: нечёткость контуров, множественные перетяжки, отдельные разрозненные экоструктуры. Также различают такие признаки гибели эмбриона, как повреждение костей черепа со смещением костных фрагментов и выраженное маловодие.

При гибели эмбриона визуализируется два варианта эхокартины [22]. При первом варианте в амниотической полости плодного яйца определяются два пристеночно расположенных линейных

или диковинных включения, на 4–7 мм дающих в прочите амниона. В результате быстро наступающих дегенеративно-дистрофических изменений, которые приводят к уплощению и линейной деформации, визуализируется такого рода отличие эмбриональных структур от нормальных аналогов. При втором варианте эхокартины мы увидим анатомически нормальный эмбрион, но без сердцебиения, и желточный мешок. Необходимо уметь различать эхографическую картину неразвивающейся беременности с преходящей брадикардией или синкопальным отсутствием сердцебиения у эмбриона. Наблюдение следует проводить в течение нескольких минут. Также неразвивающуюся беременность диагностируют: в случаях, когда эмбриона и сердцебиения нет как при первом ультразвуковом исследовании, так и при повторном через 3–7 суток; в тех случаях, когда визуализируется сохраняющееся пустое плодное яйцо размером 12 мм и более или плодное яйцо с желточным мешком; тогда, когда мы имеем пустое плодное яйцо размером менее 12 мм или плодное яйцо с желточным мешком и те же результаты через 14 дней. Необходимо отметить, что отсутствие сердцебиений плода является не единственным и не обязательным признаком неразвивающейся беременности, так как при малом сроке беременности сердцебиений плода ещё не наблюдают. Немаловажное значение имеют данные при диагностике неразвивающейся беременности, которые можно получить при проведении ультразвуковой плацентографии. С ее помощью можно определить расположение и размеры плаценты, преждевременную ее отслойку некоторых участков и ряд морфологических изменений (кисты, инфаркты, некрозы, кальциноз и другие). При неразвивающейся беременности плацента может иметь выраженное дольчатое строение вследствие кальциноза наружной поверхности материнской части. Для ранней диагностики неразвивающейся беременности проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) в сочетании с определением уровня β -ХГЧ. Следует отметить, что трансвагинальное УЗИ информативно с 5-й недели акушерского срока беременности. Также с помощью вагинального датчика можно исключить внематочную беременность, визуализировать остатки плодного яйца, гематометру и так далее. Важным и надёжным дифференциально-диагностическим признаком, который помогает отличить истинное плодное яйцо от «ложного» при внематочной беременности, является то, что при трансвагинальном УЗИ желточный мешок удаётся обнаружить раньше, чем эмбрион. Критерии желточного мешка, которые оцениваются – это форма, которая в норме должна быть кру-

глой, внутренний диаметр (в норме 4–6 мм) и экзогенность (в норме гиперэхогенные контуры, гипозоногенный центр) [23].

Длительное нахождение погибшего эмбриона в полости матки недопустимо, так как это угроза не только здоровью, но и жизни женщины. После скрупулезного обследования и подготовки женщины – проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития возможных осложнений – необходимо сразу приступать к прерыванию неразвивающейся беременности [4].

Применение метода медикаментозного прерывания беременности в России официально зарегистрировано только до 6 недель гестации, тогда как за рубежом эти сроки расширены до 12 недель [24].

В первом триместре беременности используются такие методы, как подготовка шейки матки с помощью простагландинов или гидрофильных расширителей и вакуумная аспирация, расширение шейки матки и вакуумная аспирация, использование антипрогестагенов в сочетании с простагландинами.

Во II триместре беременности рекомендуются следующие методы: расширение шейки матки и опорожнение полости матки с предшествующей подготовкой шейки матки, медикаментозный аборт при помощи внутри- и экстраамниотического введения простагландинов или гипертонических агентов, применение антипрогестагена в сочетании с простагландином, изолированное использование простагландинов.

Для того, чтобы убедиться в полной эвакуации продуктов зачатия из полости матки, сразу после завершения аборта необходимо проводить ультразвуковое исследование. После опорожнения полости матки необходимо проводить комплексную противовоспалительную терапию, не исключая специфическую антибактериальную, общеукрепляющую и иммунокорректирующую терапию, в независимости от используемого метода прерывания неразвивающейся беременности.

Все случаи неразвивающейся беременности без исключения заслуживают тщательного обследования в отношении генетической, эндокринной, иммунной и инфекционной патологии [14; 25; 26]. В последующем периоде необходима реабилитация этих пациенток. Разработан алгоритм дальнейшего ведения пациенток, который включает [3; 11; 16; 22; 25–28]: выявление наиболее вероятных факторов гибели эмбриона (плода), проведение прегравидарной подготовки, которая направлена на ослабление действия выявленных факторов или их устранение вне и во время беременности: необходимо проводить обследование на урогенитальную инфекцию пациенток, которые планируют беременность, а

также женщин на ранних сроках гестации; проводить лечебно-профилактические мероприятия, которые направлены на ликвидацию инфекционного процесса, проводить специфическую противовоспалительную терапию в сочетании с иммунокорректорами; в наиболее информативные сроки проводить анализ маркерных сывороточных белков α -фетопротеина, хорионического гонадотропина в крови; проводить генетическое консультирование женщин, которое направлено на выявление групп высокого риска по врожденной и наследственной патологии; при эндокринном генезе неразвивающейся беременности проводить гормональную терапию; определять аутоиммунные нарушения (определение волчаночного антикоагулянта, антител к хорионическому гонадотропину человека, антикардиолипиновых антител и других) и индивидуально подбирать антиагреганты и/или антикоагулянты и глюкокортикоиды под контролем гемостазиограмм. Немаловажную роль играет нормализация психического состояния женщины (седативные средства, отказ от беспорядочных половых связей, пропаганда здорового образа жизни – отказ от курения, алкоголя, наркотиков).

Рекомендовать повторную беременность можно после устранения выявленных причин гибели эмбриона (плода), а также после проведения противовоспалительной, общеукрепляющей и, по показаниям, гормональной терапии. Необходимо отметить, что особенно опасны повторные случаи неразвивающихся беременностей, которые приводят к воспалительным заболеваниям половых органов, нарушениям структуры эндометрия, расстройствам менструальной функции, нарушениям гормональной регуляции, прогрессирующему снижению репродуктивной функции, к дисбалансу иммунной системы, снижению демографических ресурсов. Для выяснения этиологии и патогенеза неразвивающейся беременности даже после одного случая ее возникновения необходимо проводить тщательное клинико-лабораторное обследование пациенток, используя современные методы диагностики, включая исследование иммунного статуса (общего и локального), разрабатывать и проводить эффективную комплексную терапию в прегравидарный период, наблюдать и проводить профилактическое лечение в процессе наступившей беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.

2. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. Под ред. Савельевой Г. М., Серова В. Н., Сухих Г. Т. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

3. Серова О. Ф., Милованов А. П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. Акушерство и гинекология. 2001;3:19–23.

4. Старостина Т. А., Демидова Е. М., Анкирская А. С., Волощук И. Н. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2002;5:59–61.

5. Орджоникидзе Н. В. Современный алгоритм обследования женщин с вирусной и/или бактериальной инфекцией до и в период беременности. Акушерство и гинекология. 2002;5:61–63.

6. Манухин И. Б., Захарова Т. П. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2001;3(5):54–55.

7. Kushnir V. A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M. G., Albertini D. F., Darmon S. K., Deligdisch L., Barad D. H., Gleicher N. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75(6):672–677. doi: 10.1111/aji.12508.

8. Palm N. W., de Zoete M. R., Flavell R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin. Immunol.* 2015;159(2):122–127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.

9. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002;10(2):417–426.

10. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.* 2009;10(3):241–247. doi: 10.1038/ni.1703.

11. Kumar K., Deka D., Singh A., Mitra D. K., Vanitha B. R., Dada R. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012;29(9):861–867. doi: 10.1007/s10815-012-9801-3.

12. Канева Ф. М., Фролов А. Л., Ахметова В. Г., Хуснутдинова Э. К., Гильманов А. Ж. Особенности состояния системы гемостаза у женщин с невынашиванием беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;8:37–41.

13. Carroll T. Y., Mulla M. J., Han C. S., Brosens J. J., Chamley L. W., Giles I., Pericleous C., Rahman A., Sfakianaki A. K., Paidas M. J., Abrahams V. M. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion

by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66(4):286–296. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01007.x.

14. Колесникова И. К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: Дисс. ... канд. мед. наук. Иваново; 2004. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/277820/d?#?page=1>. Ссылка активна на 03.03.18.

15. Dosiou C., Giudice L. C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr. Rev.* 2005;26(1):44–62. doi: 10.1210/er.2003-0021.

16. Пономарева С. В. Комплексная ранняя реабилитация эндометрия после неразвивающейся беременности: Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2013. Доступно по: <http://docplayer.ru/59024821-Ponomareva-svetlana-valerevna-kompleksnaya-rannaya-reabilitaciya-endometriya-posle-nerazvivayushcheysya-beremennosti-akusherstvo-i-ginekologiya.html>. Ссылка активна на 07.03.18.

17. Hadinedoushan H., Mirahmadian M., Aflatoonian A. Increased natural killer cell cytotoxicity and IL-2 production in recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014;58(5):409–414. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00524.x.

18. Jassem R. M., Shani W. S., Loisel D. A., Sharief M., Billstrand C., Ober C. HLA-G polymorphisms and soluble HLA-G protein levels in women with recurrent pregnancy loss from Basrah province in Iraq. *Hum. Immunol.* 2012;73(8):811–817. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.009.

19. Бакотина И. В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2005. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/252474/d?#?page=1>. Ссылка активна на 07.03.18.

20. Jasper M. J., Tremellen K. P., Robertson S. A. Reduced expression of IL-6 and IL-1 alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2007;73(1):74–84. doi: 10.1016/j.jri.2006.06.003.

21. Боровкова Е. И., Мартынова И. В. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса. Исследования и практика в медицине. 2014;1(1):52–56.

22. Радзинский В. Е., Маклецова С. А., Алеев И. А., Руднева О. Д., Рябинкина Т. С. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015.

23. Вартанян Э. В., Мартышкина Е. Ю., Цату-

рова К. А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011;5(4):40–43.

24. Smith M., Hagerty K. A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010;29(1):44–50. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb.

25. Коробкова Е. С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: Дисс. ... канд. мед. наук. Иваново; 2002. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/492618/a?#?page=1>. Ссылка активна на 03.03.18.

26. Beer A. E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. Chicago: Medical School; 2000.

27. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013.

28. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э. К., Кулакова В. И., Радзинского В. Е., Савельевой Г. М.. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V. M., Sukhikh G. T. Nevynashivanie beremennosti. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. (In Russ).

2. Akusherstvo i ginekologiya: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. Sav'el'voi G. M., Serova V. N., Sukhikh G. T. 3-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).

3. Serova O. F., Milovanov A. P. Osnovnye patomorfologicheskie prichiny nerazvivayushcheysya beremennosti i obosnovanie pregravidarnoi terapii zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2001;3:19–23. (In Russ).

4. Starostina T. A., Demidova E. M., Ankirskaya A. S., Voloshchuk I. N. Sovremennye voprosy patogeneza i terapii nevynashivaniya beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2002;5:59–61. (In Russ).

5. Ordzhonikidze N. V. Sovremenniy algoritm obsledovaniya zhenshchin s virusnoi i/ili bakterial'noi infektsiei do i v period beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2002;5:61–63. (In Russ).

6. Manukhin I. B., Zakharova T. P. Kompleksnoe lechenie khronicheskikh endometritov u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2001;3(5):54–55. (In Russ).

7. Kushnir V. A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M. G., Albertini D. F., Darmon S. K., Deligdisch L., Barad D. H., Gleicher N. Systemic Inflammation and

- Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75(6):672–677. doi: 10.1111/aji.12508.
8. Palm N. W., de Zoete M. R., Flavell R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin. Immunol.* 2015;159(2):122–127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.
9. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell.* 2002;10(2):417–426.
10. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Núñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.* 2009;10(3):241–247. doi: 10.1038/ni.1703.
11. Kumar K., Deka D., Singh A., Mitra D. K., Vanitha B. R., Dada R. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012;29(9):861–867. doi: 10.1007/s10815-012-9801-3.
12. Kaneva F. M., Frolov A. L., Akhmetova V. G., Khusnutdinova E. K., Gilmanov A. Zh. The characteristics of hemostasis condition in women with non-carrying of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012;8:37–41. (In Russ).
13. Carroll T. Y., Mulla M. J., Han C. S., Brosens J. J., Chamley L. W., Giles I., Pericleous C., Rahman A., Sfakianaki A. K., Paidas M. J., Abrahams V. M. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66(4):286–296. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01007.x.
14. Kolesnikova I. K. Sostoyanie immuniteta na sistemnom urovne i v endometrii u zhenshchin s nevyvashivaniem beremennosti rannikh srokov infektsionnogo i gormonal'nogo geneza: Diss. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2004. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/277820/d?#?page=1>. Ssylka aktivna na 03.03.18. (In Russ).
15. Dosiou C., Giudice L. C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr. Rev.* 2005;26(1):44–62. doi: 10.1210/er.2003-0021.
16. Ponomareva S. V. Kompleksnaya rannaya reabilitatsiya endometriya posle nerazvivayushcheysya beremennosti: Diss. ... kand. med. nauk. Voronezh; 2013. Dostupno po: <http://docplayer.ru/59024821-Ponomareva-svetlana-valerevna-kompleksnaya-rannaya-reabilitatsiya-endometriya-posle-nerazvivayushcheysya-beremennosti-akusherstvo-i-ginekologiya.html>. Ssylka aktivna na 07.03.18. (In Russ).
17. Hadinedoushan H., Mirahmadian M., Aflatoonian A. Increased natural killer cell cytotoxicity and IL-2 production in recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014;58(5):409–414. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00524.x.
18. Jassem R. M., Shani W. S., Loisel D. A., Sharief M., Billstrand C., Ober C. HLA-G polymorphisms and soluble HLA-G protein levels in women with recurrent pregnancy loss from Basrah province in Iraq. *Hum. Immunol.* 2012;73(8):811–817. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.009.
19. Bakotina I. V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti formirovaniya khoriona u patsientok s nerazvivayushcheysya beremennost'yu: Diss. ... kand. med. nauk. Moskva; 2005. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/252474/d?#?page=1>. Ssylka aktivna na 07.03.18. (In Russ).
20. Jasper M. J., Tremellen K. P., Robertson S. A. Reduced expression of IL-6 and IL-1 alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2007;73(1):74–84. doi: 10.1016/j.jri.2006.06.003.
21. Borovkova E. I., Martynova I. V. Spontaneous miscarriage: state study questions. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2014;1(1):52–56. (In Russ).
22. Radzinskii V. E., Makletsova S. A., Aleev I. A., Rudneva O. D., Ryabinkina T. S. Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny). M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2015. (In Russ).
23. Vartanyan E. V., Martysheva E. Yu., Tsaturova K. A. Role of combined pathology in unsuccessful IVF cycles. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya meditsina.* 2011;5(4):40–43. (In Russ).
24. Smith M., Hagerty K. A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010;29(1):44–50. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb.
25. Korobkova E. S. Reabilitatsiya reproduktivnoi funktsii s korrektsiei adaptivnykh programm u zhenshchin, perenesshikh nerazvivayushchuyasya beremennost': Diss. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2002. Dostupno po: <http://medical-diss.com/docreader/492618/a?#?page=1>. Ssylka aktivna na 03.03.18. (In Russ).
26. Beer A. E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. Chicago: Medical School; 2000.
27. Sidel'nikova V. M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyvashivaniem: metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly. 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2013. (In Russ).
28. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Ailamazyana E. K., Kulakova V. I., Radzinskogo V. E., Savel'evoi G. M.. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОМ ТРАНСФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ

Михайлов А. В.^{1,2,3}, Романовский А. Н.^{1,2}, Кузнецов А. А.^{1,3}, Каштанова Т. А.¹,
Шлыкова А. В.^{1,2}, Кянксеп И. В.¹, Мовчан В. Е.^{1,2}

¹Санкт-Петербургское ГБУЗ «Родильный дом № 17», 192174, ул. Леснозаводская, 4/1, Санкт-Петербург, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия;

³Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, Россия;

Для корреспонденции: Михайлов Антон Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», e-mail: amikhailov@AM2697.spb.edu

For correspondence: Anthon V. Mikhailov, MD, Professor, a Head Doctor of Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, e-mail: amikhailov@AM2697.spb.edu

Information about authors:

Mikhailov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-0343-8820>

Romanovsky A. N., <http://orcid.org/0000-0001-7413-2645>

Kuznetsov A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7469-5683>

Kashtanova T. A., <http://orcid.org/0000-0003-4030-5768>

Shlykova A. V., <http://orcid.org/0000-0002-3073-2654>

Kyanksep I. V., <http://orcid.org/0000-0002-0116-3245>

Movchan V. E., <http://orcid.org/0000-0001-6670-7269>

РЕЗЮМЕ

Данная статья представляет собой обзор современной литературы, посвященной осложнениям операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме (ФФТС). В настоящее время наиболее эффективным методом лечения фето-фетального трансфузионного синдрома является фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, что подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями и систематическими обзорами научной литературы. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в отношении улучшения показателей выживаемости плодов и снижения заболеваемости детей, выживших при ФФТС, результаты лечения все ещё далеки от желаемых, и применение фетоскопической лазерной коагуляции по-прежнему сопряжено с высоким риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений в отношении матери и плодов. Основными осложнениями фетоскопической лазерной коагуляции при ФФТС являются: преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамниотическое отслоение, ятрогенная септостомия (разрыв межамниотической мембраны), рецидив ФФТС, ятрогенный синдром анемии-полицитемии, гибель одного плода из двойни, синдром «зеркала» (синдром Баллантайна). В статье представлены данные о частоте возникновения осложнений, факторах риска и их клинических проявлениях, а также обсуждаются подходы к их коррекции. Учитывая широкий спектр осложнений, которые могут развиваться после проведения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты, пациентки после коррекции ФФТС требуют тщательного динамического наблюдения в специализированных перинатальных центрах. Необходимо своевременно выявлять и корректировать развивающиеся в течение беременности осложнения и выбирать оптимальный срок родоразрешения, поскольку степень недоношенности является одним из ведущих факторов, определяющих прогноз дальнейшего развития детей. Ведение беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, требует мультидисциплинарного подхода и тесного сотрудничества акушеров-гинекологов, неонатологов и детских реаниматологов.

Ключевые слова: монохориальное многоплодие; фето-фетальный трансфузионный синдром; фетоскопическая лазерная коагуляция; синдром анемии-полицитемии; синдром Баллантайна; рецидив фето-фетального трансфузионного синдрома; резидуальные анастомозы; гибель одного плода из двойни.

THE MAIN COMPLICATIONS OF FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES IN TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Mikhailov A. V.^{1,2,3}, Romanovsky A. N.^{1,2}, Kuznetsov A. A.^{1,3}, Kashtanova T. A.¹, Shlykova A. V.^{1,2},
Kyanksep I. V.¹, Movchan V. E.^{1,2}

¹Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

This article is representing a review of literature concerning complications of fetoscopic laser coagulation of the anastomoses of placenta in twin to twin transfusion syndrome (TTTS). The most effective method of treatment of the twin to twin transfusion syndrome is fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses, that have been confirmed by randomized trials studies and systematic reviews. Despite on great progress in reducing of neonatal mortality and morbidity the intraoperative and postoperative neonatal and mother's risks are still too high. Premature rupture of membranes, chorionamnionitis separation, septostomy, recurrence TTTS, iatrogenic syndrome of anaemia-polycythemia, intrauterine single fetal death and «mirror» Ballantyne's syndrome are the main complications of fetoscopic laser coagulation surgery. The frequency of complications, risk factors, clinical manifestations and ways of treatment have been carefully discussed in this article. In case of wide range of complications after fetoscopic laser coagulation the patients are supposed to be supervised in special perinatal centers. The relevant reducing of prematurity delivery rate is the one of the leading factors that influenced for the further good neonatal prognosis. Only multidisciplinary approach allowed to provide good outcome for mother and twin.

Key words: monochorionic multiple pregnancy; twin to twin transfusion syndrome; fetoscopic laser coagulation; anemia-polycythemia syndrome; Ballantyne's syndrome; recurrence of twin to twin transfusion syndrome; residual anastomoses; intrauterine single fetal death.

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) является фетоскопическая лазерная коагуляция (ФЛК) анастомозов плаценты, что подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями и систематическими обзорами научной литературы. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в отношении улучшения показателей выживаемости плодов и снижения заболеваемости детей, выживших при ФФТС, результаты лечения все ещё далеки от желаемых, и применение фетоскопической лазерной коагуляции по-прежнему сопряжено с высоким риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений в отношении матери и плодов.

Основными осложнениями фетоскопической лазерной коагуляции при ФФТС являются: преждевременное излитие околоплодных вод; отслойка амниотической оболочки; ятрогенная септостомия (разрыв межамниотической мембраны); рецидив ФФТС; ятрогенный синдром анемии-полициемии; гибель одного плода из двойни; синдром «зеркала» (синдром Баллантайна).

Преждевременное излитие околоплодных вод является частым и тяжелым осложнением фетоскопической лазерной коагуляции с частотой развития 15–34 % [1]. Преждевременное излитие околоплодных вод может произойти как во время операции, так и спустя недели после ее выполнения. Преждевременное излитие околоплодных вод приводит к ранним преждевременным родам и часто к внутриматочному инфицированию плодов, что является основным фактором, повышающим летальность и заболеваемость плодов при ФФТС. Кроме вагинального излития околоплодных вод, примерно в 7 % случаев после фетоскопической лазерной коагуляции описано истечение вод через пункционное отверстие в стенке матки в брюшную полость матери, что диагностируется на основе визуализации свободной жидкости между петлями кишечника при тщательном ультразвуковом ис-

следовании и выявлении маловодия у плода реципиента [2–5].

Отслоение амниотической оболочки в месте пункции фетоскопическим тубусом полости плода реципиента приводит к формированию полости, заполненной амниотической жидкостью между маточной стенкой и мембраной. Это осложнение описано в 5 % случаев и приводит к повышенному риску преждевременного излития околоплодных вод, внутриматочного инфицирования и преждевременных родов. Интересным является факт, что это осложнение чаще развивается при наличии умеренного многоводия, с максимальным вертикальным карманом менее 9 см, что объясняют протективным действием высокого внутриматочного давления при выраженном многоводии [1].

Ятрогенная интраоперационная септостомия может приводить к ложному впечатлению о разрешении ФФТС, поскольку быстро приводит к равномерному распределению амниотической жидкости между плодами, при этом мочевой пузырь донора обычно визуализировать не удается. Это осложнение опасно в первую очередь формированием псевдомоноамниотической двойни с высоким риском коллизии пуповин. В более редких случаях флотирующие остатки межамниотической мембраны могут формировать клиническую картину синдрома амниотических тяжей, приводя к формированию странгуляционных борозд и дистальной ампутации конечностей. Синдром псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции развивается с частотой 1,8–3 %, по данным разных авторов [1; 3].

Рецидивирование ФФТС после выполнения фетоскопической лазерной коагуляции связано с резидуальными анастомозами, которые могут иметь большое клиническое значение. Они представляют собой анастомозы, не выявленные во время операции вследствие их малого диаметра, особенностей локализации, компрессии при выраженном многоводии или реваскуляризованные после недостаточной коагуляции анастомозы. Ре-

цидивирование описано примерно в 18 % случаев фетоскопической лазерной коагуляции и может развиваться как сразу после операции, так и спустя несколько недель [2; 5; 6]. Многие исследователи считают, что рецидив ФФТС может быть связан с большими артерио-артериальными анастомозами, которые могут после проведения фетоскопической лазерной коагуляции становиться однонаправленными, чаще обеспечивая сброс крови от реципиента к донору. Рецидивирование ФФТС представляет собой сложную проблему, подходы к коррекции которой пока окончательно не определены. Выполнение повторной лазерной коагуляции считается сложным вмешательством, однако в последние годы все чаще предлагается в качестве оптимального метода лечения. В зависимости от срока беременности, состояния плодов могут использоваться серийные амниоредукции и селективная коагуляция пуповины плода в случае крайне неблагоприятного прогноза в отношении одного плода из двойни [2; 4; 6–8].

Синдром анемии-полициемии (САП) – ещё одно недавно описанное осложнение монохориального многоплодия, в патогенезе которого также ключевое значение имеют сосудистые анастомозы плаценты. Основным клиническим признаком этого состояния является дискордантность уровня гемоглобина при отсутствии дисбаланса околоплодных вод, в отличие от ФФТС. САП может развиваться спонтанно или ятрогенно после выполнения ФЛК. Частота развития спонтанного – САП 3–5 % монохориальных двоен, распространенность ятрогенных случаев – 2–13 % среди всех ФЛК [1; 9; 10].

В отличие от случаев классического ФФТС, плацента при САП характеризуется более мелкими (менее 1 мм в диаметре) артерио-венозными анастомозами и отсутствием артерио-артериальных анастомозов. В связи с этим происходит медленный трансфер крови от одного плода к другому при отсутствии значимого транспорта вазоактивных агентов. В случае ятрогенного развития САП сброс крови происходит по мелким резидуальным анастомозам, которые не были коагулированы при ФЛК. Относительно небольшие объёмы сброса крови между плодами объясняют факт, что клинические проявления САП в отличие от ФФТС, как правило, выявляются после 26 недель беременности или спустя 1–5 недель после успешной ФЛК на фоне разрешения ФФТС [11; 12].

Реже причиной спонтанного развития САП может быть тромбоз анастомозов, выполняющих «протективную» роль в обеспечении баланса циркуляции крови. Кроме того, важно дифференцировать САП от острого сброса крови во время родов, так как оба этих состояния клинически проявля-

ются внешне бледными кожными покровами одного плода и плеторой у другого. В этом случае для хронического течения САП характерны дисбаланс ретикулоцитов и наличие мелких анастомозов при инъекционном окрашивании плаценты.

Диагноз САП основывается на выявлении признаков анемии у одного плода и полицитемии у другого. Для пренатального выявления САП применяют доплеровскую оценку скоростей кровотока в средней мозговой артерии. Повышение скорости кровотока более 1,5 МоМ у одного плода и снижение менее 1 МоМ у другого принято считать диагностическими критериями САП. Менее объективными ультразвуковыми признаками САП являются различия в толщине и эхогенности плацентарных территорий анемичного и полицитемичного плодов [1; 2; 9].

После родов диагноз САП основывается на сочетании различий в значении абсолютных уровней гемоглобина у плодов и наличии ретикулоцитоза у анемичного плода как подтверждения хронической природы процесса. Абсолютные значения гемоглобина менее 110 г/л у анемичного и более 200 г/л у полицитемичного плодов являются общепринятым в настоящее время диагностическим критерием. Альтернативным подходом является выявление разницы в 80 г/л у плодов [9; 10].

Лечение САП зависит от срока гестации. До 30 недель обсуждается внутриматочное переливание крови анемичному плоду с целью пролонгирования беременности. Быстрый рецидив анемии указывает на значимый сброс клеток крови между плодами, поэтому повторные гемотрансфузии опасны увеличением уровня полицитемии и вязкости крови у реципиента. В недавних сообщениях описана методика заменной гемотрансфузии у реципиента с возмещением изъятой крови изотоническим солевым раствором.

Патогенетически обоснованным вмешательством представляется ФЛК, однако его выполнение технически сложно в силу отсутствия многоводия у реципиента и малого диаметра коммуникантов, которые могут не визуализироваться на плацентарной поверхности. Поэтому как вариант обсуждается ФЛК с применением методики Соломон (полная дихорионизация плаценты непрерывной линией по сосудистому экватору плаценты) с предварительной амниоинфузией в полость реципиента [2; 10; 11].

Выживаемость при выжидательной тактике при САП около 75 %, при этом применение ФЛК или внутриматочной гемотрансфузии обеспечивает почти 100 % выживаемость за счет пролонгирования беременности до достижения жизнеспособности плодов. Система стадирования при САП не позволяет формировать прогноз в отличие от

ФФТС. Однако показано, что выживаемость при V стадии снижается до 33 %, учитывая что гибель одного из плодов в трети случаев приводит к потере второго. Для новорожденных при САП характерны анемия у донора и полицитемия с повышенной вязкостью крови у реципиента. Последнее ведет к развитию респираторных нарушений, желтухе и периферической ишемии вплоть до некроза кожи. Смертность среди новорожденных незначительно выше, чем при неосложненной монохориальной двойне. Однако гемотрансфузия у плодов доноров требуется в 80 % случаев, обменное переливание крови – в 68 % случаев у реципиентов. В отношении развития центральной нервной системы отдаленные исходы пока не изучены в достаточной мере [2; 10; 11].

Гибель одного плода из двойни, по данным многоцентровых исследований, достигает в раннем послеоперационном периоде до 37 % с худшим прогнозом для II стадии ФФТС. В течение 48 часов после операции происходит около 30 % антенатальных потерь. В течение первого месяца после операции регистрируется до 90 % случаев гибели одного плода из двойни [2]. В случае гибели одного плода из двойни для определения дальнейшей тактики ведения беременности требуется решить два вопроса – есть ли необходимость в выполнении внутриматочного переливания крови плоду, и имеются ли признаки ишемического поражения головного мозга у выжившего плода. В случае выявления при доплерометрии признаков тяжелой анемии у выжившего плода показано срочное внутриматочное переливание крови, которое будет наиболее эффективным в ближайшие часы после интранатальной гибели одного из плодов, что, к сожалению, в повседневной клинической практике трудно выполнить. Причиной поражения головного мозга выжившего плода является эпизод острой гиповолемии и ишемии вследствие сброса крови в систему гемокрикуляции погибшего плода в случае неполной коагуляции анастомозов. Достоверные признаки ишемических повреждений головного мозга можно выявить при использовании магнитно-резонансной томографии лишь спустя 4 недели после интранатальной гибели одного из плодов. При наличии в динамике нормальных доплерометрических и ультразвуковых показателей у выжившего плода проведение ятрогенных преждевременных родов нецелесообразно [5; 6].

Синдром «зеркала» описан Ballantine в 1892 году и характеризуется наличием у беременной водянки вследствие генерализованного полисерозита при наличии отека у плода. Патогенез этого состояния окончательно неизвестен. Наиболее характерно развитие синдрома «зеркала» при IV стадии ФФТС, при которой всегда имеет место отек плода.

Симптомы, развивающиеся у беременной, схожи с симптомами тяжелой преэклампсии и включают в себя генерализованные отеки, повышение цифр артериального давления, анемию и снижение гематокрита, протеинурию, повышение в крови креатинина и мочевины, олигурию, отек легких. Прогноз в отношении здоровья матери и плодов при синдроме Ballantine крайне неблагоприятный, однако в случае прерывания беременности отмечается быстрый регресс симптомов в течение 7–10 дней [13; 14].

Таким образом, учитывая широкий спектр осложнений, которые могут развиваться после проведения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты, пациентки после коррекции ФФТС требуют тщательного динамического наблюдения в специализированных перинатальных центрах. Необходимо своевременно выявлять и корректировать развивающиеся в течение беременности осложнения и выбирать оптимальный срок родоразрешения, поскольку степень недоношенности является одним из ведущих факторов, определяющих прогноз дальнейшего развития детей. Ведение беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, требует мультидисциплинарного подхода и тесного сотрудничества акушеров-гинекологов, неонатологов и детских реаниматологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

Спонсирование: при подготовке статьи не использовались дополнительные источники финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chalouhi G. E., Marangoni M. A., Ville Y. Therapy. In: Skupski D. W., ed. Twin-to-twin Transfusion Syndrome. 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:121–129.
2. Oepkes D., Slaghekke F., Lopriore E. Monitoring of Disease. In: Skupski D. W., ed. Twin-to-twin Transfusion Syndrome. 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:142–152.
3. Habli M., Bombrys A., Lewis D., Lim F. Y., Polzin W., Maxwell R., Crombleholme T. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(4):417.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.046.
4. Михайлов А. В., Романовский А. Н., Каштанова Т. А., Новикова А. В., Шлыкова А. В., Потанин С. А., Кузнецов А. А. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме.

Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;3(55):47–50.

5. Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкова А. В., Кузнецов А. А., Каштанова Т. А., Новикова А. В., Потанин С. А. Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медико-биологический вестник. 2016;19(2):167–171.

6. Овсянников Ф. А., Романовский А. Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома. Трансляционная медицина. 2017;4(4):36–42.

7. Chmait R. H., Korst L. M., Llanes A., Mullin P., Lee R. H., Ouzounian J. G. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(3):264.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.025.

8. Chmait R. H., Assaf S. A., Benirschke K. Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications. *Placenta.* 2010;31(7):611–614. doi: 10.1016/j.placenta.2010.04.006.

9. Костюков К. В., Гладкова К. А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016;1:10–15.

10. Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкова А. В., Кузнецов А. А. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017;2:18–23.

11. Sueters M., Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014;28(2):215–226. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.002.

12. Khalek N., Johnson M. P., Bebbington M. W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(1):18–23. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.004.

13. Костюков К. В., Гладкова К. А., Сакало В. А., Тетруашвили Н. К., Гус А. И., Пырегов А. В., Шмаков Р. Г. Зеркальный синдром при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Акушерство и гинекология. 2017;11:176–180.

14. Mikhailov A., Romanovsky A. Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;5(3):219–230. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1199.

REFERENCES

1. Chalouhi G. E., Marangoni M. A., Ville Y. Therapy. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome*. 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:121–129.

2. Oepkes D., Slaghekke F., Lopriore E. Monitoring of Disease. In: Skupski D. W., ed. *Twin-to-twin Transfusion Syndrome*. 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013:142–152.

3. Habli M., Bombrys A., Lewis D., Lim F. Y., Polzin W., Maxwell R., Crombleholme T. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(4):417.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.046.

4. Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Kashtanova T. A., Novikova A. V., Shlykova A. V., Potanin S. A., Kuznetsov A. A. Experience of placental vascular anastomoses laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2016;3(55):47–50. (In Russ).

5. Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Shlykova A. V., Kuznetsov A. A., Kashtanova T. A., Novikova A. V., Potanin S. A. Laser coagulation of vascular placental anastomoses in twin-to-twin-transfusion syndrome. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2016;19(2):167–171. (In Russ).

6. Ovsyannikov F. A., Romanovsky A. N. Current treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Translyatsionnaya meditsina.* 2017;4(4):36–42. (In Russ).

7. Chmait R. H., Korst L. M., Llanes A., Mullin P., Lee R. H., Ouzounian J. G. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(3):264.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.025.

8. Chmait R. H., Assaf S. A., Benirschke K. Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications. *Placenta.* 2010;31(7):611–614. doi: 10.1016/j.placenta.2010.04.006.

9. Kostyukov K. V., Gladkova K. A. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome in monochorion multiple pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;1:10–15. (In Russ).

10. Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Shlykova A. V., Kuznetsov A. A. Specific complications of monochorionic pregnancy – twin-to-twin transfusion and twin anemia-polycythemia syndromes. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017;2:18–23. (In Russ).

11. Sueters M., Oepkes D. Diagnosis of twin-

to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014;28(2):215–226. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.002.

12. Khalek N., Johnson M. P., Bebbington M. W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(1):18–23. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.004.

13. Kostyukov K. V., Gladkova K. A., Sakalo V. A., Tetruashvili N. K., Gus A. I., Pyregov A. V., Shmakov R. G. Mirror syndrome in the presence of fetofetal transfusion syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;11:176–180. (In Russ).

14. Mikhailov A., Romanovsky A. Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;5(3):219–230. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1199.

СИНДРОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Михайлов А. В.^{1,2,3}, Романовский А. Н.^{1,2}, Кузнецов А. А.^{1,3}, Каштанова Т. А.¹,
Шлыкова А. В.^{1,2}, Кянксеп И. В.¹

¹Санкт-Петербургское ГБУЗ «Родильный дом № 17», 192174, ул. Леснозаводская, 4/1, Санкт-Петербург, Россия;

²Кафедра акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия;

³Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, Россия;

Для корреспонденции: Михайлов Антон Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», e-mail: amikhailov@AM2697.spb.edu

For correspondence: Anthon V. Mikhailov, MD, Professor, a Head Doctor of Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, e-mail: amikhailov@AM2697.spb.edu

Information about authors:

Mikhailov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-0343-8820>

Romanovsky A. N., <http://orcid.org/0000-0001-7413-2645>

Kuznetsov A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7469-5683>

Kashtanova T. A., <http://orcid.org/0000-0003-4030-5768>

Shlykova A. V., <http://orcid.org/0000-0002-3073-2654>

Kyanksep I. V., <http://orcid.org/0000-0002-0116-3245>

РЕЗЮМЕ

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященной синдрому обратной артериальной перфузии – СОАП (Twin reversed arterial perfusion – TRAP). Данная патология встречается в 2,6 % от всех случаев монохориального многоплодия. При отсутствии вмешательства в течение беременности перинатальная смертность достигает 50 %. В настоящее время вопросы этиологии, патофизиологии развития и дифференциальной диагностики СОАП с другими осложнениями остаются недостаточно изученными. Ведущей на сегодняшний день является гемодинамическая теория патогенеза TRAP-синдрома, которая связывает развитие данной патологии с формированием сосудистых анастомозов на третьей неделе эмбрионального развития. Характерным признаком синдрома обратной артериальной перфузии является наличие крупного артерио-артериального анастомоза, который приводит к относительному снижению давления в артериальной системе одного из плодов, вплоть до полного изменения в ней направления потока крови. Вследствие сформировавшихся особенностей кровообращения сердце одного из плодов, плода-акардиуса, развито рудиментарно или отсутствует полностью. Его антенатальное развитие обусловлено «насосной» функцией второго плода, называемого плод-помпа. Диагностика TRAP-синдрома должна быть произведена при скрининговом исследовании I триместра. При проведении дифференциальной диагностики важно исключить особенности одного плода из монохориальной многоплодной беременности и опухолевидные образования матки. Своевременная диагностика TRAP-синдрома, выбор оптимальной тактики ведения позволят повысить выживаемость плода-помпы и, тем самым, снизить частоту перинатальных потерь.

Ключевые слова: монохориальная беременность; синдром обратной артериальной перфузии; гемодинамическая теория; сосудистые анастомозы; гибель одного плода.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC PRINCIPLES OF TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION

Mikhailov A. V.^{1,2,3}, Romanovsky A. N.^{1,2}, Kuznetsov A. A.^{1,3}, Kashtanova T. A.¹, Shlykova A. V.^{1,2},
Kyanksep I. V.¹

¹Saint-Petersburg Maternity Hospital № 17, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The article contains a literature overview about twin reversed arterial perfusion (TRAP) syndrome. It is a specific complication, that affects 2,6 % of monochorionic multiple pregnancies. Left untreated twin reversed arterial perfusion syndrome leads to 50 % perinatal mortality of a normal twin. Nowadays there are a lot of etiological, pathophysiological and diagnostic questions. Hemodynamic theory, being the leader in pathogenesis of TRAP, holds that vascular anastomoses cause its development in the third week of gestation. The condition is associated with large arterio-arterial anastomose which creates the pressure gradient and conduce the reversed flow in the umbilical

artery. In the reversely perfused twin there is no cardiac development at all or just rudimental heart can be detected. The second twin perfuses the acardiac twin during the whole pregnancy. First trimester scan is the diagnostic standard of TRAP. It is necessary to differentiate this pathology with other monochorionic multiple complications and tumor-like formations. Timely TRAP diagnosis and optimal treatment and management can increase the survival rate of pump twin and decrease perinatal mortality.

Key words: monochorionic pregnancy; twin reversed arterial perfusion (TRAP); hemodynamic theory; vascular anastomoses; one fetus death.

В абсолютном большинстве случаев монохориального многоплодия системы гемоциркуляции плодов связаны между собой за счет сосудистых анастомозов в плаценте [1]. Различают три вида анастомозов: артерио-артериальные (АА), вено-венозные (ВВ), которые могут располагаться на плодовой поверхности плаценты, и артерио-венозные (АВ) – в глубине ее котиледонов. Дисбаланс по объёму трансфузии по этим анастомозам является причиной развития таких специфических осложнений монохориального многоплодия, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром анемии-полицитемии (САП). Особенности направления тока крови по анастомозам обуславливают формирование синдрома обратной артериальной перфузии – СОАП (Twin reversed arterial perfusion – TRAP).

Первое ультразвуковое описание синдрома обратной артериальной перфузии, известного в клиническом акушерстве как «синдром акардиального плода», представлено в исследовании Lehr C. и DiRe J. в 1978 году [2; 3]. Van Allen и соавторы в 1983 году публикуют анализ 14 случаев TRAP-синдрома с описанием особенностей анатомического строения плодов [4]. Показана высокая частота перинатальных потерь среди плодов с нормальным анатомическим строением – до 50 % и 100 % – среди акардиальных плодов. Однако до сегодняшнего дня вопросы этиологии, патофизиологии развития, а также дифференциальной диагностики синдрома обратной артериальной перфузии с другими осложнениями остаются недостаточно изученными.

Патофизиологические аспекты монохориальной беременности при TRAP

Строение сердечно-сосудистой системы плода в норме имеет особенности, которые определяют необходимость доставки кислорода и питательных веществ из кровеносной системы матери через плаценту в организм плода и незначительной функциональной нагрузкой на малый круг кровообращения в перинатальном периоде. Кровь, обогащенная кислородом (SpO_2 80–90 %), поступает к плоду из плаценты по вене пуповины. Внутрипеченочный отдел пупочной вены разделяется на два сосуда, один из которых впадает в воротную вену, а второй (венозный проток) – в нижнюю полую вену. Градиент скорости кровотока в венозном протоке и нижней полую вену обеспечивает лишь частичное

смешивание крови в последней. Основная часть наиболее оксигенированной крови (SpO_2 65 %), прошедшей через венозный проток, из нижней полую вены поступает через овальное окно межпредсердной перегородки в левое предсердие, а затем направляется в левый желудочек и выбрасывается в восходящую аорту к коронарным артериям и далее – к головному мозгу плода. Другая часть менее оксигенированной крови из нижней и верхней полых вен поступает в правый желудочек, откуда меньший объём крови направляется в легочный ствол, а основной объём через артериальный проток – в нисходящий отдел аорты. По артерии пуповины, отходящей от внутренних подвздошных артерий, низкооксигенированная кровь (SpO_2 25 %) оттекает в плаценту для реоксигенации [5; 6].

Синдром обратной артериальной перфузии – это осложнение монохориальной беременности. Один плод из двойни, называемый плод-помпа, анатомически развивается нормально. Его система гемоциркуляции не отличается от таковой у плодов при неосложненном течении беременности. Характерной особенностью TRAP-синдрома является наличие крупного АА-анастомоза между артериями пуповины двух плодов, по которому низкооксигенированная кровь, оттекающая от тела плода-помпы по пупочной артерии, частично направляется в артерию пуповины второго плода (рис. 1). Таким образом, кровь с низким содержанием кислорода поступает ко второму плоду в обратном направлении по сравнению с таковым в норме. Кровь из тела второго плода по вене пуповины сбрасывается в плаценту для реоксигенации. Обратное направление тока крови в артерии пуповины второго плода явилось основанием для названия данной патологии синдромом обратной артериальной перфузии. Ввиду сформировавшихся особенностей кровообращения сердце второго плода, называемого плод-акардиус, развито рудиментарно или отсутствует полностью. Антенатальное развитие акардиального плода происходит за счет поступления низко оксигенированной крови через анастомоз между артериями пуповины двух плодов и «насосной» функции сердца плода-помпы.

Частота встречаемости TRAP-синдрома в популяции составляет 1:9500–1:1000 беременностей, что равнозначно 2,6 % от всех случаев монохориального многоплодия [7].

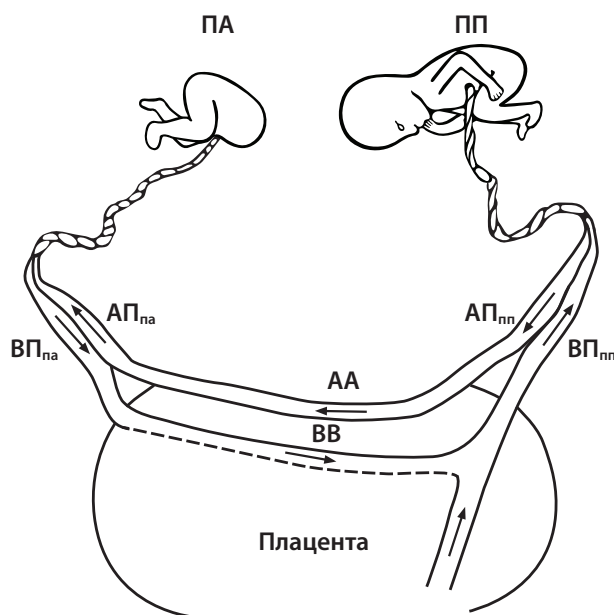


Рис. 1. Особенности гемоциркуляции плодов при TRAP-синдроме (ПА – плод-акардиус, ПП – плод-помпа, АП_{па} – артерия пуповины плода-акардиуса, АП_{пп} – артерия пуповины плода-помпы, ВП_{па} – вена пуповины плода-акардиуса, ВП_{пп} – вена пуповины плода-помпы).

Предложено несколько теорий развития синдрома обратной артериальной перфузии. Эмбриологическая теория объясняет возникновение синдрома обратной артериальной перфузии первичным нарушением закладки сердца в период раннего эмбриогенеза, что определяет особенности анатомического строения сосудистой системы гемоциркуляции у плода-акардиуса [8; 9].

Генетическая теория связывает развитие TRAP-синдрома с числовым нарушением хромосомного набора. Однако патология кариотипа при синдроме обратной артериальной перфузии встречается менее чем в 9 % случаев. Таким образом, генетический фактор не может быть ведущим в формировании TRAP.

Основной в настоящее время является гемодинамическая теория патогенеза TRAP-синдрома, формирование которого начинается на третьей неделе эмбрионального развития, когда первые кровеносные сосуды появляются в мезенхиме стенки желточного мешка [4; 5]. На данном этапе между двумя будущими системами гемодинамики формируются сосудистые анастомозы. Две формирующиеся эмбриональные системы становятся связанными друг с другом. Перераспределение кровотока между ними за счет формирования сосудистых анастомозов приводит к относительному снижению давления в артериальной системе одного из плодов, вплоть до полного изменения в ней направления потока крови. Сформировавшаяся система обратной (реверсивной) перфузии опре-

деляет кровоснабжение акардиального плода за счет обедненной кислородом крови, оттекающей из тела плода-помпы.

Таким образом, для формирования синдрома обратной артериальной перфузии необходимо выполнение следующих условий: наличие сосудистого артерио-артериального анастомоза между артериями пуповины двух плодов; относительный градиент давления крови в артериальных системах гемоциркуляции на ранних этапах эмбрионального развития монохориальной многоплодной беременности [7].

В настоящее время в литературе отсутствует четкое описание возможных временных различий начала эмбрионального развития сердечно-сосудистой системы плодов при монохориальной многоплодной беременности. Открытым остается вопрос старта сократительной активности клеток, которые впоследствии формируют сердце плода. Если предположить возможность временной задержки – асинхронного начала – функционирования одной гемодинамической системы по сравнению с другой, то в качестве дополнительного фактора, способствующего формированию синдрома обратной артериальной перфузии, можно рассматривать гипотезу задержки стартовой пульсации в кровеносной системе одного из плодов. Согласно нашей гипотезе, за счет наличия сосудистых анастомозов между двумя системами фактор временной задержки пульсации изначально может определять реверсивное направление тока крови в

системе гемодинамики второго плода, тем самым обуславливая полное отсутствие эмбрионального развития его сердца.

Классификация

Степень структурных аномалий плода-акардиуса может варьировать от полностью сформированного тела, головы и конечностей до аморфной массы, в которой невозможно дифференцировать какие-либо структуры [10]. Согласно морфологической классификации выделяют 4 типа плода-акардиуса:

- *acardius anceps* – у плода дифференцируются органы грудной и брюшной полостей, верхние и нижние конечности. Голова представлена рудиментарно – кости мозгового черепа и кора головного мозга отсутствуют, в некоторых случаях определяются структуры лицевого черепа – глазницы, верхняя челюсть;
- *acardius acerphalus* – у плода отсутствуют

голова, верхняя часть туловища с органами грудной полости, верхние конечности; дифференцируются органы брюшной полости, тазовые кости, нижние конечности;

- *acardius acornus* – у плода определяется голова, туловище отсутствует;
- *acardius amorphous* – бесформенное образование, в котором не определяются структуры головы, тела и конечностей [11; 12].

Wong A. E. и соавторами разработана клиническая классификация TRAP-синдрома, которая позволяет оптимизировать тактику ведения при этом осложнении монохориального многоплодия. Авторами представлены принципы стадирования синдрома обратной артериальной перфузии, основанные на соотношении фетометрических параметров тела двух плодов и выявлении признаков сердечной декомпенсации у плода-помпы при ультразвуковом исследовании (табл. 1) [12].

Таблица 1

Клиническая классификация TRAP-синдрома

Стадия	Соотношение размеров окружности живота плода-акардиуса и плода-помпы	Признаки сердечной декомпенсации плода-помпы	Тактика ведения
Ia	<50%	Отсутствуют	Динамическое наблюдение через 2 недели; при увеличении размеров плода- <i>acardius</i> – целесообразно обсуждение возможности хирургического вмешательства
Iб	<50%	Присутствуют	Динамическое наблюдение через 2 недели; при увеличении размеров плода- <i>acardius</i> – показано незамедлительное хирургическое вмешательство
IIa	≥50%	Отсутствуют	Срочное хирургическое вмешательство
IIб	≥50%	Присутствуют	Экстренное хирургическое вмешательство

Диагностика

Ультразвуковое исследование

Возможность пренатальной диагностики TRAP-синдрома появилась после внедрения ультразвуковой эхографии в клиническую практику. До начала ультразвуковой эры диагноз ставился только после родоразрешения и являлся неожиданной находкой. Nicolaidis P. и соавторы описали применение рентгенографии с целью установления причин несоответствия срока беременности и размеров матки [13]. Однако авторы показали, что этот метод позволяет только установить диагноз многоплодия и заподозрить наличие особенностей развития у одного из плодов, однако не верифицировать синдром обратной артериальной перфузии.

В настоящее время постановка диагноза синдрома обратной артериальной перфузии должна быть произведена при скрининговом ультразвуковом исследовании в конце I триместра беременности, задачей которого является установление срока беременности, выявление ультразвуковых маркеров хромосомной патологии и анатомических особенностей развития плода [3; 14].

При проведении ультразвукового исследования при многоплодной беременности важной задачей является определение хориальности и амниональности плодов. При дихориальной двойне между плодами визуализируется перегородка, состоящая из четырех листков, в основание которой «пролабирует» ткань хориона («лямбда» – признак). При монохориальной двойне амниотическая

перегородка, состоящая лишь из двух листков, более тонкая, чем при дихориальной двойне, и у основания хориона имеет вид буквы «Т» [15–18].

Большинство случаев TRAP-синдрома – это случаи монохориального диамниотического многоплодия. Диагностическими критериями, позволяющими заподозрить синдром обратной артериальной перфузии, являются: отсутствие сердечной деятельности у одного из эмбрионов; отсутствие визуализации стандартных анатомических структур (голова, верхние/нижние конечности, органы грудной/брюшной полостей).

При проведении повторного ультразвукового исследования критерием TRAP-синдрома является увеличение размеров плода с ранее зарегистрированным отсутствием сердцебиения [10; 19].

Эхокардиография позволяет оценить характер сердечной деятельности плода-помпы. Признаками декомпенсации, определяющими необходимость вмешательства в течение беременности, являются кардиомегалия, перикардальный выпот, формирование острого многоводия.

Допплерометрия

В 1988 году Pretorius D. H. впервые описал применение доплерометрии при диагностике TRAP-синдрома [20]. При проведении цветового доплеровского картирования авторы описали феномен выявления в пуповине артериального кровотока от

плаценты к телу аномального плода, в котором был зафиксирован кровоток в тканях при отсутствии визуализации сердца и внутрисердечной гемодинамики. Van Gemert M. J. и соавторы предложили определять соотношение диаметров вены пуповины двух плодов с целью оценки риска осложнений у плода-помпы [21]. Признаками сердечной декомпенсации плода-помпы являются трикуспидальная регургитация и повышение пульсационного индекса в венозном протоке [22; 23]. Dashe J. S. и соавторы, изучив параметр разницы индексов резистентности (ИР) в артерии пуповины плодов, высказали мнение, что $\Delta ИР > 0,20$ является маркером положительного прогноза в отношении беременности, в то время как низкое $\Delta ИР < 0,05$ повышает риск сердечной недостаточности и гибели плода-помпы [24].

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики TRAP-синдрома необходимо исключить особенности развития одного плода из монохориальной многоплодной беременности, а также различные опухоли и опухолевидные образования полости матки в сочетании с беременностью. В таблице 2 представлен алгоритм проведения дифференциальной диагностики синдрома обратной артериальной перфузии, который позволяет верифицировать различные варианты осложнений течения многоплодной беременности.

Таблица 2

Алгоритм дифференциальной диагностики TRAP-синдрома

Выявленная особенность	Диагностические критерии
Спонтанная гибель одного плода при многоплодной беременности	– Возобновление кровотока в сосудах плода при отсутствии визуализации сердечной деятельности; – Увеличение размеров тела плода при фетометрии в динамике;
Акрания-экзенцефалия одного плода при многоплодной беременности	– Отсутствие функционирующего сердца (или зачаточная форма); – Артериальный кровоток от плаценты к телу аномального плода;
Тотальный отёк одного плода при многоплодной беременности	– Увеличение размеров плода при фетометрии в динамике; – Отсутствие функционирующего сердца (или зачаточная форма); – Артериальный кровоток от плаценты к телу аномального плода;
Диссоциация размеров плодов	– Отсутствие функционирующего сердца (или зачаточная форма); – Артериальный кровоток от плаценты к телу плода;
Аномалии строения сердца одного из плодов	– Направление кровотока в артерии пуповины данного плода
Опухоли и опухолевидные образования полости матки в сочетании с беременностью	– Выявление анатомических структур плода (позвоночник, конечности)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обратной артериальной перфузии является редким осложнением монохориального многоплодия. Однако в перинатальных центрах, в которых должно проводиться скрининговое ультразвуковое исследование при многоплодии в I триместре, необходимо быть готовым к всесторонней дифференциальной диагностике данного осложнения, определению оптимальной тактики ведения беременности и показаний к внутриутробной хирургической коррекции, что позволит повысить выживаемость плода-помпы и, тем самым, снизить частоту перинатальных потерь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Gemert M. J., Umur A., van den Wijngaard J. P., VanBavel E., Vandenbussche F. P., Nikkels P. G. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys. Med. Biol.* 2005;50(3):N33–42. doi: 10.1088/0031-9155/50/3/N03.
2. Beneditti A. De Morborum a Capite ad Pedis Signis. *Habes lector Studiose Hoc Volumine.* Rome, Italy; 1533.
3. Lehr C., DiRe J. Rare occurrence of a holoacrdious acephalic monster: sonographic and pathologic findings. *J. Clin. Ultrasound.* 1978;6(4):259–261. doi: 10.1002/jcu.1870060414.
4. Van Allen M. I., Smith D. W., Shepard T. H. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin. Perinatol.* 1983;7(4):285–293.
5. Weber M. A., Sebire N. J. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: pathophysiology. In: Kilby M. D., Oepkes D., Johnson A. *Fetal Therapy: Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013:187–192. doi: 10.1017/CBO9780511997778.022.
6. Murphy P. J. The fetal circulation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2005;5(4):107–112. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki030.
7. Van Gemert M. J., van den Wijngaard J. P., Vandenbussche F. P. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2015;103(7):641–643. doi: 10.1002/bdra.23405.
8. Severn C. B., Holyoke E. A. Human acardiac anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;116(3):358–365. doi: 10.1016/S0002-9378(15)31294-1.
9. Benirschke K., des Roches Harper V. The acardiac anomaly. *Teratology.* 1977;15(3):311–316. doi: 10.1002/tera.1420150313.
10. Kappelman M. D. Acardius amorphous. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1944;47(3):412–416. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30757-2.
11. Sebire N. J., Wong A. E., Sepulveda W. Minimally invasive management of twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2006;17(1):1–22. doi: 10.1017/S0965539505001683.
12. Wong A. E., Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat. Diagn.* 2005;25(9):796–806. doi: 10.1002/pd.1269.
13. Nicolaidis P., Nasrat H., Tannirandorn Y. Review: Fetal acardia: Aetiology, pathology and management. *J. Obstet. Gynecol.* 1990;10(6):518–525. doi: 10.3109/01443619009151258.
14. Gillim D. L., Hendricks C. H. Holoacardius: review of the literature and case report. *Obstet. Gynecol.* 1953;2(6):647–653.
15. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Пер. с англ. Михайлова А., Некрасовой Е. СПб: Петрополис; 2007.
16. Некрасова Е. С. Многоплодная беременность. М.: Реальное время; 2009.
17. Алтынник Н. А., Медведев В. М. Скрининговое ультразвуковое исследование в 11–14 недель. М.: Реальное время; 2016.
18. Lewi L., Valencia C., Gonzalez E., Deprest J., Nicolaides K. H. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203(3):213.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.018.
19. Moore T. R., Gale S., Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163(3):907–912. doi: 10.1016/0002-9378(90)91094-S.
20. Pretorius D. H., Leopold G. R., Moore T. R., Benirschke K., Sivo J. J. Acardiac twin. Report of Doppler sonography. *J. Ultrasound Med.* 1988;7(7):413–416. doi: 10.7863/jum.1988.7.7.413.
21. Van Gemert M. J., Pistorius L. R., Benirschke K., Bonsel G. J., Vandenbussche F. P., Paarlberg K. M., van den Wijngaard J. P., Nikkels P. G. Hypothesis acardiac twin pregnancies: Pathophysiology-based hypotheses suggest risk prediction by pump/acardiac umbilical venous diameter ratios. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2016;106(2):114–121. doi: 10.1002/bdra.23467.
22. Guimaraes C. V., Kline-Fath B. M., Linam L. E., Garcia M. A., Rubio E. I., Lim F. Y. MRI findings in multifetal pregnancies complicated by twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Pediatr. Radiol.* 2011;41(6):694–701. doi: 10.1007/s00247-010-1921-2.
23. Mihailov A. V., Shlykova A. V., Halikov A. D., Novikova A. V., Romanovsky A. N., Saveleva A. A. TRAP-syndrome with specific nephron-acardius

formation. *Twin Research and Human Genetics*. 2014;17(5):463–464. doi: 10.1017/thg.2014.56.

24. Dashe J. S., Fernandez C. O., Twickler D. M. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;185(1):135–139. doi: 10.1067/mob.2001.113906.

REFERENCES

1. Van Gemert M. J., Umur A., van den Wijngaard J. P., VanBavel E., Vandenbussche F. P., Nikkels P. G. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys. Med. Biol.* 2005;50(3):N33–42. doi: 10.1088/0031-9155/50/3/N03.

2. Beneditti A. *De Morborum a Capite ad Pedis Signis. Habes lector Studiose Hoc Volumine.* Rome, Italy; 1533.

3. Lehr C., DiRe J. Rare occurrence of a holoacrdious acephalic monster: sonographic and pathologic findings. *J. Clin. Ultrasound.* 1978;6(4):259–261. doi: 10.1002/jcu.1870060414.

4. Van Allen M. I., Smith D. W., Shepard T. H. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin. Perinatol.* 1983;7(4):285–293.

5. Weber M. A., Sebire N. J. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: pathophysiology. In: Kilby M. D., Oepkes D., Johnson A. *Fetal Therapy: Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013:187–192. doi: 10.1017/CBO9780511997778.022.

6. Murphy P. J. The fetal circulation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2005;5(4):107–112. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki030.

7. Van Gemert M. J., van den Wijngaard J. P., Vandenbussche F. P. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2015;103(7):641–643. doi: 10.1002/bdra.23405.

8. Severn C. B., Holyoke E. A. Human acardiac anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;116(3):358–365. doi: 10.1016/S0002-9378(15)31294-1.

9. Benirschke K., des Roches Harper V. The acardiac anomaly. *Teratology.* 1977;15(3):311–316. doi: 10.1002/tera.1420150313.

10. Kappelman M. D. Acardius amorphous. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1944;47(3):412–416. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30757-2.

11. Sebire N. J., Wong A. E., Sepulveda W. Minimally invasive management of twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2006;17(1):1–22. doi: 10.1017/S0965539505001683.

12. Wong A. E., Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat. Diagn.* 2005;25(9):796–806. doi: 10.1002/pd.1269.

13. Nicolaidis P., Nasrat H., Tannirandorn Y. Review: Fetal acardia: Aetiology, pathology and management. *J. Obstet. Gynecol.* 1990;10(6):518–525. doi: 10.3109/01443619009151258.

14. Gillim D. L., Hendricks C. H. Holoacardius: review of the literature and case report. *Obstet. Gynecol.* 1953;2(6):647–653.

15. Nikolaidis K. *Ul'trazvukovoe issledovanie v 11–13+6 nedel' beremennosti.* Per. s angl. Mikhailova A., Nekrasovoi E. SPb: Petropolis; 2007. (In Russ).

16. Nekrasova E. S. *Mnogoplodnaya beremennost'. M.: Real'noe vremya;* 2009. (In Russ).

17. Al'tynnik N. A., Medvedev V. M. *Skriningovoe ul'trazvukovoe issledovanie v 11–14 nedel' M.: Real'noe vremya;* 2016. (In Russ).

18. Lewi L., Valencia C., Gonzalez E., Deprest J., Nicolaidis K. H. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203(3):213.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.018.

19. Moore T. R., Gale S., Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163(3):907–912. doi: 10.1016/0002-9378(90)91094-S.

20. Pretorius D. H., Leopold G. R., Moore T. R., Benirschke K., Sivo J. J. Acardiac twin. Report of Doppler sonography. *J. Ultrasound Med.* 1988;7(7):413–416. doi: 10.7863/jum.1988.7.7.413.

21. Van Gemert M. J., Pistorius L. R., Benirschke K., Bonsel G. J., Vandenbussche F. P., Paarlberg K. M., van den Wijngaard J. P., Nikkels P. G. Hypothesis acardiac twin pregnancies: Pathophysiology-based hypotheses suggest risk prediction by pump/acardiac umbilical venous diameter ratios. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2016;106(2):114–121. doi: 10.1002/bdra.23467.

22. Guimaraes C. V., Kline-Fath B. M., Linam L. E., Garcia M. A., Rubio E. I., Lim F. Y. MRI findings in multifetal pregnancies complicated by twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Pediatr. Radiol.* 2011;41(6):694–701. doi: 10.1007/s00247-010-1921-2.

23. Mihailov A. V., Shlykova A. V., Halikov A. D., Novikova A. V., Romanovsky A. N., Saveleva A. A. TRAP-syndrome with specific nephron-acardius formation. *Twin Research and Human Genetics.* 2014;17(5):463–464. doi: 10.1017/thg.2014.56.

24. Dashe J. S., Fernandez C. O., Twickler D. M. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;185(1):135–139. doi: 10.1067/mob.2001.113906.

УДК 618.14/15-007.44(01)

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Михельсон А. Ф., Феоктистова Т. Е., Лебеденко Е. Ю., Остапенко А. В., Магомедова У. М.*Кафедра акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия;***Для корреспонденции:** Феоктистова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: feo-t@yandex.ru**For correspondence:** Tatyana E. Feoktistova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3, Faculty of Raising the Level of Skill, Rostov State Medical University, e-mail: feo-t@yandex.ru**Information about authors:****Mikhelson A. F.**, <http://orcid.org/0000-0002-6792-0982>**Feoktistova T. E.**, <http://orcid.org/0000-0003-1591-2013>**Lebedenko E. Y.**, <http://orcid.org/0000-0003-2602-1486>**Ostapenko A. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-4696-4190>**Magomedova U. M.**, <http://orcid.org/0000-0002-4926-8601>

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье представлен обзор современной литературы, освещающий проблему опущения и выпадения внутренних половых органов у женщин. Генитальный пролапс – междисциплинарная проблема, до сих пор не имеющая однозначного решения. Существующее в настоящее время множество видов оперативных вмешательств при генитальном пролапсе постоянно совершенствуется, так как большинство имеющихся методик малоэффективно. Это связано с высокой частотой развития интра- и постоперационных осложнений и возникновением рецидивов впоследствии. Совершенствование хирургических методов коррекции генитального пролапса позволит повысить качество медицинской помощи пациенткам. Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: генитальный пролапс; опущение и выпадение тазовых органов; цистоцеле; ректоцеле; сетчатые имплантаты.

THE GENITAL PROLAPSE (REVIEW)

Mikhelson A. F., Feoktistova T. E., Lebedenko E. Y., Ostapenko A. V., Magomedova U. M.*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

SUMMARY

The review of the modern literature, which describes the issue of genital prolapse, is presented in the paper. It is an interdisciplinary problem, which has not a unique solution yet. Many types of surgery for genital prolapse, which currently existing, constantly improved because a lot of existing techniques are little effective. It is due to the high incidence of intra - and postoperative complications and the appearance of relapses afterwards. Improvement of surgical methods of correction of genital prolapse would improve the quality of medical care for patients.

Key words: genital prolapse; ablation and prolapse of pelvic organs; cystocele; rectocele; mesh implants.

Выпадение женских половых органов – это нарушение положения матки или стенок влагалища, проявляющееся смещением половых органов до влагалищного входа или выпадением их за его пределы. В зависимости от возраста частота встречаемости данной патологии в мире, по данным различных авторов, варьирует, существенно увеличиваясь с продолжительностью жизни женщин от 15 % до 55 % [1–7]. Как правило, опущение тазовых органов сопровождается нарушением нормального функционирования мочевого пузыря в виде неполного его опорожнения и уретры, что приводит к недержанию мочи, поллакиирии, никтурии [8–12].

При генитальном пролапсе у пациенток часто формируется ректоцеле, приводящее к хроническим запорам или недержанию газов и кала [13; 14]. Женщины с генитальным пролапсом отмечают наличие сексуальных расстройств, синдрома хронической тазовой боли. Заболевание начинает проявлять

себя в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер. Пациентки с генитальным пролапсом испытывают нравственные и физические страдания, у них снижена трудоспособность, что в итоге неблагоприятно сказывается на качестве жизни [15–18].

Большинство авторов считают, что опущение внутренних половых органов у женщин развивается вследствие недостаточности мышц тазового дна, нарушения нейро-рефлекторной проводимости и дистрофии соединительной ткани [19; 20]. Недостаточность мышц тазового дна обусловлена снижением тонуса мышечно-фасциальных структур и/или их дефектами. Это может быть связано с наследственными факторами, такими как дисплазия соединительной ткани. Согласно данным Manodogo S. et al. (2017), пациентки с тяжелой степенью опущения и рецидивами пролапса имеют избыточное количество коллагена ввиду сниженной метаболи-

ческой активности металлопротеиназ, что приводит к патологической растяжимости тканей [21]. При этом в связочном аппарате и апоневрозе отмечается повышенный синтез коллагена IV типа – наименее прочного, в то время как в норме должен преобладать коллаген I и III типов. Считается, что причины формирования генитального пролапса могут приобретаться вследствие образа жизни (тяжелый физический труд, чрезмерные спортивные нагрузки) и состояния здоровья (беременность, роды крупным плодом, длительный потужной период, опухоли брюшной полости, экстирпация матки, ожирение, запоры, снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов в пери- и постменопаузе, травматическое повреждение центров и проводящих путей нервной системы, ответственных за регуляцию мышечно-фасциальных структур тазового дна и органов малого таза, и прочее) [22–24].

Современным методом оценки степени выраженности генитального пролапса является использование системы POP-Q (Pelvic Organ Prolapsed Quantification), которая позволяет подробно описывать анатомические изменения органов малого таза, определить стадию процесса, давать объективную оценку динамике течения заболевания и результатам лечения. В соответствии с данной классификацией выделяют следующие стадии: 0 – нет пролапса. I – наиболее дистальная часть пролапса > 1 см над уровнем гимена, II – наиболее дистальная часть пролапса ≤ 1 см проксимальнее или распространяется на 1 см через плоскость гимена, III – наиболее дистальная часть пролапса > 1 см дистальнее гимена, при этом нет полного вагинального выворота, IV – полный выворот влагалища [25–27].

В настоящее время пациенткам с генитальным пролапсом оказывают консервативную и оперативную медицинскую помощь. К консервативным методам относятся использование гинекологических пессариев, интимная гимнастика и лечебная физкультура, направленные на укрепление мышц тазового дна, назначение терапии, способствующей нормализации метаболизма коллагена, устранению дефицита эстрогенов, медикаментозная коррекция гиперактивного мочевого пузыря [28].

Наиболее эффективными являются хирургические методы коррекции опущения тазовых органов, среди которых одну из ведущих позиций занимает установка специальных сетчатых имплантатов, относящиеся к категории малоинвазивных способов лечения [29; 30].

Беженарь В. Ф. и соавторы (2008) отмечают, что при использовании технологии TVM (tension-free vaginal MESH или «трансвагинальное проведение сетки без натяжения») с установкой системы Prolift™ для реконструкции тазового дна при лечении опущения и выпадения внутренних половых органов достигается высокая клиническая эффективность.

Авторы относят к преимуществам метода: малую травматичность тканей, хороший косметический эффект, возможность (почти во всех случаях) выполнить операцию под спинальной или эпидуральной анестезией [31].

Радзинский В. Е. и соавторы (2012) свидетельствуют об эффективности и безопасности использования системы Пелвикс («Линтекс», Россия) для реконструкции тазового дна при хирургическом лечении пролапса тазовых органов [32].

Макаров О. В. и соавторы (2011) доказали, что синтетические системы Элевейт (Elevate ant., post., AMS USA) при применении в реконструктивной хирургии дефектов различных отделов тазового дна, развившихся на фоне выполненной ранее гистерэктомии, являются эффективными и безопасными у пациенток различных возрастных категорий [33].

При коррекции генитального пролапса до сих пор остается актуальным достаточно высокая частота интра- и постоперационных осложнений. Во время оперативного вмешательства существуют высокие риски ранения смежных органов, кровотечения. Следует отметить, что после хирургического лечения пролапса тазовых органов у женщин достаточно часто развивается недержание мочи при напряжении, что требует нового оперативного вмешательства [34].

Описаны случаи образования эрозий на слизистой влагалища, петлях кишечника, миграции фрагмента протеза в мочевой пузырь или уретру. Высказываются мнения, что это связано с отсутствием желаемого сродства применяемых синтетических материалов и тканей пациентки. Повторные операции при развившихся осложнениях всегда выполняются с большими техническими трудностями и требуют высокой квалификации хирургов [35; 36].

Таким образом, генитальный пролапс – междисциплинарная проблема, до сих пор не имеющая однозначного решения. Существующее в настоящее время множество видов оперативных вмешательств при генитальном пролапсе постоянно совершенствуется. Это связано с высокой частотой развития интра- и постоперационных осложнений и возникновением рецидивов впоследствии. Всё вышеуказанное требует совершенствования методов медицинской помощи, оказываемой пациенткам с генитальным пролапсом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Зубова Е. С., Сибряева В. А., Рижинашвили И. Д. Проплапс гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(1):37–45. doi: 10.17116/rosakush201717137-45.

2. Гаспарян С. А., Афанасова Е. П., Стариченко Л. В. Применение сетчатых эндопротезов в лечении пролапса гениталий. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2011;21(1):43–46.
3. Камоева С. В., Савченко Т. Н., Иванова А. В., Абаева Х. А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(1):17–21.
4. Seo J. T., Kim J. M. Pelvic organ support and prevalence by Pelvic Organ Prolapse-Quantification (POP-Q) in Korean women. J. Urol. 2006;175(5):1769–1772. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00993-6.
5. Sewell C. A., Chang E., Sultana C. J. Prevalence of genital prolapse in 3 ethnic groups. J. Reprod. Med. 2007;52(9):769–773.
6. Susila T., Roy G. Gynecological morbidities in a population of rural postmenopausal women in pondicherry: uncovering the hidden base of the iceberg. J. Obstet. Gynaecol. India. 2014;64(1):53–58. doi: 10.1007/s13224-013-0475-2.
7. Федорова А. А., Коротких И. Н., Лаптева Т. Н. Тактика ведения пациенток с пролапсом гениталий. Интерактивная наука. 2017;2(12):78–80. doi: 10.21661/r-117865.
8. Петрова В. Д., Оразмурадов А. А., Демина О. А., Громько Е. М., Строни Р., Горгидзе А. О., Зулумян Т. Н. Хирургическое лечение урологических расстройств у женщин в постменопаузальном периоде. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009;5:232–239.
9. Неймарк А. И., Ряполова М. В. Комбинированный метод оперативного лечения стрессового недержания мочи у женщин. Казанский медицинский журнал. 2010;91(5):637–642.
10. Dellú M. C., Schmitt A. C., Cardoso M. R., Pereira W. M., Pereira E. C., Vasconcelos Éda S., Aldrighi J. M. Prevalence and factors associated with urinary incontinence in climacteric. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2016;62(5):441–446. doi: 10.1590/1806-9282.62.05.441.
11. Абдеева Д. М., Балан В. Е., Трофимов Д. Ю., Донников А. Е. Анализ факторов риска развития стрессового недержания мочи у женщин. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012;6(2):41–47.
12. Касян Г. Р., Гвоздев М. Ю., Куприянов Ю. А., Плотов А. В., Строганов Р. В. Рецидивное недержание мочи. Вестник урологии. 2014;3:63–68.
13. Русинович В. М., Рычагов Г. Л. Использование сетчатых аллотрансплантатов в лечении ректоцеле. Колопроктология. 2011;3(37, прилож.):45–46.
14. Laretta A., Bellomo R. E., Galanti F., Tonizzo C. A., Infantino A. Laparoscopic low ventral rectocolpopexy (LLVR) for rectal and rectogenital prolapse: surgical technique and functional results. Tech. Coloproctol. 2012;16(6):477–483. doi: 10.1007/s10151-012-0918-2.
15. Lowenstein L., Mustafa-Mikhail S., Gartman I., Gruenwald I. The effect of pelvic organ prolapse repair on vaginal sensation. Int. Urogynecol. J. 2016;27(6):915–918. doi: 10.1007/s00192-015-2910-7.
16. Гутикова Л. В. Пролапс гениталий: современное состояние проблемы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012;1(37):86–89.
17. Thomin A., Touboul C., Hequet D., Zilberman S., Ballester M., Daraï E. Genital prolapse repair with Avaulta Plus mesh: functional results and quality of life. Prog. Urol. 2013;23(4):270–275. doi:10.1016/j.purol.2013.01.016.
18. Субботин Д. Н. Качество жизни женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов после экстраперитонеального неофасциогенеза. Медицинский альманах. 2009;4(9):155–157.
19. Безменко А. А., Берлев И. В. Этиология и патогенез генитального пролапса. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;LX(1):129–138.
20. De Landsheere L., Munaut C., Nussgens B., Maillard C., Rubod C., Nisolle M., Cosson M., Foidart J. M. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. Int. Urogynecol. J. 2013;24(12):2011–2020. doi: 10.1007/s00192-013-2111-1.
21. Manodoro S., Spelzini F., Cesana M. C., Frigerio M., Maggioni D., Ceresa C., Penati C., Sicuri M., Fruscio R., Nicolini G., Milani R. Histologic and metabolic assessment in a cohort of patients with genital prolapse: preoperative stage and recurrence investigations. Minerva Ginecol. 2017;69(3):233–238. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03977-0.
22. Пушкарь Д. Ю., Гумин Л. М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
23. Zbucka-Kretowska M., Marcus-Braun N., Eboue C., Abeguile G., Wolczynski S., Kottler M. L., Von Theobald P. Expression of estrogen receptors in the pelvic floor of pre- and post-menopausal women presenting pelvic organ prolapse. Folia Histochem. Cytobiol. 2011;49(3):521–527. doi: 10.5603/FHC.2011.0073.
24. Ищенко А. И., Александров Л. С., Ищенко А. А., Горбенко О. Ю., Тарасенко Ю. Н., Худолей Е. П., Сулина Я. Ю., Гаврилова Т. В. К вопросу о патогенезе тазовой дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(5):53–58.
25. Памфамиров Ю. К., Романенко Н. М., Пучкина Г. А., Самойленко А. В. К вопросу об оперативном лечении пролапса гениталий. Вестник науки и образования. 2017;2(26):92–96.
26. Лоран О. Б., Серегин А. В., Довлатов З. А. Использование системы POP-Q в оценке состояния пациенток до и после коррекции пролапса тазовых органов. Медицина и образование в Сибири. 2015;5:27–29.
27. Reimers C., Staer-Jensen J., Siafarikas F,

Saltyte-Benth J., Bø K., Ellström Engh M. Change in pelvic organ support during pregnancy and the first year postpartum: a longitudinal study. *BJOG*. 2016;123(5):821–829. doi: 10.1111/1471-0528.13432.

28. Ильина И. Ю., Доброхотова Ю. Э. Нехирургические методы коррекции пролапса гениталий и нарушений мочеиспускания. *Гинекология*. 2016;18(2):28–31.

29. Brown R. A., Ellis C. N. The role of synthetic and biologic materials in the treatment of pelvic organ prolapse. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2014;27(4):182–190. doi: 10.1055/s-0034-1394157.

30. Van der Ploeg J. M., Oude Rengerink K., van der Steen A., van Leeuwen J. H., van der Vaart C. H., Roovers J. P. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. *Int. Urogynecol. J.* 2016;27(7):1029–1038. doi: 10.1007/s00192-015-2924-1.

31. Беженарь В. Ф., Цуладзе Л. К., Цыпурдеева А. А., Дячук А. В., Шулико Л. А. Новые возможности хирургического лечения пролапса тазовых органов – первый клинический опыт использования системы Prolift™. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2008;1(прилож.):165–169.

32. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Салимова Л. Я., Пермяков А. С. Использование современных MESH-систем («Линтекс», Россия) в лечении пролапса тазовых органов у женщин. *Медицинский совет*. 2012;7:75–77.

33. Макаров О. В., Камоева С. В., Голубева Д. В. Трансвагинальная система «Элевейт» (Elevate) в реконструктивной хирургии тазового дна после гистерэктомии. *Медицинский альманах*. 2011;6(19):142–144.

34. Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Гвоздев М. Ю., Баринаева М. Н., Пушкарь Д. Ю. Недержание мочи при напряжении после хирургического лечения пролапса тазовых органов. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;2:82–87.

35. Нечипоренко А. Н., Нечипоренко Н. А. Поздние осложнения трансвагинальной хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи у женщин. *Здравоохранение (Минск)*. 2013;2:8–11.

36. Kemp M. M., Slim K., Rabischong B., Bourdel N., Canis M., Botchorishvili R. Transrectal Mesh Erosion Requiring Bowel Resection. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017;24(5):717–721. doi: 10.1016/j.jmig.2017.01.002.

REFERENCES

1. Buyanova S. N., Shchukina N. A., Zubova E. S., Sibryaeva V. A., Rizhinashvili I. D. Genital prolapse. *Rossiiskii vestnik akushera-*

ginekologa. 2017;17(1):37–45. doi: 10.17116/rosakush201717137-45. (In Russ).

2. Gasparyan S. A., Afanasova E. P., Starichenko L. V. Experience of genitals prolapse treatment using reticular endoprotheses. *Meditinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011;21(1):43–46. (In Russ).

3. Kamoeva S. V., Savchenko T. N., Ivanova A. V., Abaeva H. A. Modern genetic aspects of pelvic organ prolaps. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013;7(1):17–21. (In Russ).

4. Seo J. T., Kim J. M. Pelvic organ support and prevalence by Pelvic Organ Prolapse-Quantification (POP-Q) in Korean women. *J. Urol.* 2006;175(5):1769–1772. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00993-6.

5. Sewell C. A., Chang E., Sultana C. J. Prevalence of genital prolapse in 3 ethnic groups. *J. Reprod. Med.* 2007;52(9):769–773.

6. Susila T., Roy G. Gynecological morbidities in a population of rural postmenopausal women in pondicherry: uncovering the hidden base of the iceberg. *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2014;64(1):53–58. doi: 10.1007/s13224-013-0475-2.

7. Fedorova A. A., Korotkikh I. N., Lapteva T. N. The tactic of observation of patients with genital prolapse. *Interaktivnaya nauka*. 2017;2(12):78–80. doi: 10.21661/r-117865. (In Russ).

8. Petrova V. D., Orazmuradov A. A., Demina O. A., Gromyko E. M., Stroni R., Gorgidze A. O., Zylmyan T. N. The surgical treatment of urinary stress incontinence and prolapse in women in postmenopausal period. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2009;5:232–239. (In Russ).

9. Neimark A. I., Ryapolova M. V. A combined method of surgical treatment of stress urinary incontinence in women. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;91(5):637–642. (In Russ).

10. Dellú M. C., Schmitt A. C., Cardoso M. R., Pereira W. M., Pereira E. C., Vasconcelos Éda S., Aldrighi J. M. Prevalence and factors associated with urinary incontinence in climacteric. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2016;62(5):441–446. doi: 10.1590/1806-9282.62.05.441.

11. Abdeeva D. M., Balan V. E., Donnikov A. E., Trofimov D. Yu. Analysis of risk factors of the stress urinary incontinence in women. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012;6(2):41–47. (In Russ).

12. Kasyan G. R., Gvozdev M. Y., Kupriyanov Y. A., Glotov A. V., Stroganov R. V. Recurrent urinary incontinence. *Vestnik urologii*. 2014;3:63–68. (In Russ).

13. Rusinovich V. M., Rychagov G. L. Ispol'zovanie setchatykh allotransplantatov v lechenii rektotsele. *Koloproktologiya*. 2011;3(37, prilozh.):45–46. (In Russ).

14. Laurretta A., Bellomo R. E., Galanti F,

- Tonizzo C. A., Infantino A. Laparoscopic low ventral rectocolpopexy (LLVR) for rectal and rectogenital prolapse: surgical technique and functional results. *Tech. Coloproctol.* 2012;16(6):477–483. doi: 10.1007/s10151-012-0918-2.
15. Lowenstein L., Mustafa-Mikhail S., Gartman I., Gruenwald I. The effect of pelvic organ prolapse repair on vaginal sensation. *Int. Urogynecol. J.* 2016;27(6):915–918. doi: 10.1007/s00192-015-2910-7.
16. Gutikova L. V. Prolapse of genitalia: current state of the problem. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012;1(37):86–89. (In Russ).
17. Thomin A., Touboul C., Hequet D., Zilberman S., Ballester M., Daraï E. Genital prolapse repair with Avaulta Plus mesh: functional results and quality of life. *Prog. Urol.* 2013;23(4):270–275. doi:10.1016/j.purol.2013.01.016.
18. Subbotin D. N. The quality of life of women with the ptosis and prolapse of internal genital organs after extraperitoneal neofasciogenesis. *Meditsinskii al'manakh.* 2009;4(9):155–157. (In Russ).
19. Bezmenko A. A., Berlev I. V. Aetiology and pathogenesis prolaps of genitals (point of view). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2011;LX(1):129–138. (In Russ).
20. De Landsheere L., Munaut C., Nusgens B., Maillard C., Rubod C., Nisolle M., Cosson M., Foidart J. M. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *Int. Urogynecol. J.* 2013;24(12):2011–2020. doi: 10.1007/s00192-013-2111-1.
21. Manodoro S., Spelzini F., Cesana M. C., Frigerio M., Maggioni D., Ceresa C., Penati C., Sicuri M., Fruscio R., Nicolini G., Milani R. Histologic and metabolic assessment in a cohort of patients with genital prolapse: preoperative stage and recurrence investigations. *Minerva Ginecol.* 2017;69(3):233–238. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03977-0.
22. Pushkar' D. Yu., Gumin L. M. *Tazovye rasstroistva u zhenshchin.* M.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ).
23. Zbucka-Kretowska M., Marcus-Braun N., Eboue C., Abeguile G., Wolczynski S., Kottler M. L., Von Theobald P. Expression of estrogen receptors in the pelvic floor of pre- and post-menopausal women presenting pelvic organ prolapse. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011;49(3):521–527. doi: 10.5603/FHC.2011.0073.
24. Ishchenko A. I., Aleksandrov L. S., Ishchenko A. A., Gorbenko O. Yu., Tarasenko Yu. N., Khudoley E. P., Sulina Y. 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).
25. Pamfamirov Yu., Romanenko N., Puchkina G., Samoilenko A. The question of surgical treatment of pelvic prolapse. *Vestnik nauki i obrazovaniya.* 2017;2(26):92–96. (In Russ).
26. Loran O. V., Seregin A. V., Dovlatov Z. A. Usage of POP-Q system in assessment of state of patients before and after correction of pelvic prolapse. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2015;5:27–29. (In Russ).
27. Reimers C., Staer-Jensen J., Siafarikas F., Saltyte-Benth J., Bø K., Ellström Engh M. Change in pelvic organ support during pregnancy and the first year postpartum: a longitudinal study. *BJOG.* 2016;123(5):821–829. doi: 10.1111/1471-0528.13432.
28. Il'ina I. Iu., Dobrokhotova Iu. E. Non-surgical methods of correction of genital prolapse and urinary disorders. *Ginekologiya.* 2016;18(2):28–31. (In Russ).
29. Brown R. A., Ellis C. N. The role of synthetic and biologic materials in the treatment of pelvic organ prolapse. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2014;27(4):182–190. doi: 10.1055/s-0034-1394157.
30. Van der Ploeg J. M., Oude Rengerink K., van der Steen A., van Leeuwen J. H., van der Vaart C. H., Roovers J. P. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. *Int. Urogynecol. J.* 2016;27(7):1029–1038. doi: 10.1007/s00192-015-2924-1.
31. Bezhenar' V. F., Tsuladze L. K., Tsypurdeyeva A. A., Diachuk A. V., Shuliko L. A. New possibilities of surgical treatment of genitalia prolapse in women – the first clinical trial of prolift™ System. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina.* 2008;1(prilozh.):165–169. (In Russ).
32. Radzinsky V. E., Petrova V. D., Salimova L. Y., Permyakov A. S. Modern MESH-systems (Linteks, Russia) in the treatment of pelvic prolapse in women. *Meditsinskii sovet.* 2012;7:75–77. (In Russ).
33. Makarov O. V., Kamoieva S. V., Golubeva D. V. Transvaginal system Elevate in reconstructive surgery of pelvic floor after hysterectomy. *Meditsinskii al'manakh.* 2011;6(19):142–144. (In Russ).
34. Tupikina N. V., Kasyan G. R., Gvozdev M. Yu., Barinova M. N., Pushkar D. Yu. Stress incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014;2:82–87. (In Russ).
35. Nechiporenko A. N., Nechiporenko N. A. Late complications of transvaginal surgical correction of female genital prolapse and stress induced incontinence. *Zdravookhranenie (Minsk).* 2013;2:8–11. (In Russ).
36. Kemp M. M., Slim K., Rabischong B., Bourdel N., Canis M., Botchorishvili R. Transrectal Mesh Erosion Requiring Bowel Resection. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017;24(5):717–721. doi: 10.1016/j.jmig.2017.01.002.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г.

Кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия;

Для корреспонденции: Петров Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

For correspondence: Yurii A. Petrov, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Rostov State Medical University, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Information about authors:

Petrov Yu. A., <http://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Blesmanovich A. E., <https://orcid.org/0000-0001-6853-1041>

Alekhina A. G., <https://orcid.org/0000-0003-4328-6224>

РЕЗЮМЕ

Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) является серьезной проблемой для женщины, медицины и для государства в целом. Установлено, что при ПОН происходит истощение овариального резерва, развивается дисфункция яичников у молодых женщин репродуктивного возраста, что приводит к бесплодию и дефициту эстрогенов. Отмечено, что распространенность преждевременной яичниковой недостаточности составляет 1–2 %, причем частота встречаемости увеличивается с возрастом. Доказано, что причинами данного состояния могут являться хромосомные аномалии, аутоиммунные процессы, инфекции, химио- и лучевая терапия, хирургические вмешательства на органах малого таза, однако в большинстве случаев этиология неизвестна. Преждевременная овариальная недостаточность характеризуется аменореей, симптомами эстрогенного дефицита, резким снижением фертильности вплоть до бесплодия. Для оценки состояния овариального резерва необходимо определение концентрации антимюллерового гормона и ингибина В, также применяется ультразвуковое исследование. Отмечено, что биопсия яичника не имеет преимуществ перед неинвазивными методами диагностики и не рекомендуется к применению у пациенток с ПОН. Установлено, что основным направлением в лечении преждевременной яичниковой недостаточности является заместительная гормональная терапия. Своевременно начатый прием эстрогенов позволяет предотвратить симптомы и развитие осложнений гипоестрогении. Для решения проблем с фертильностью на сегодняшний день нет препаратов с доказанной эффективностью, однако не исключается спонтанное восстановление функции яичников и наступление беременности. Немаловажным аспектом является обеспечение женщине психологической поддержки, индивидуального подхода. Показано, что при сочетании медикаментозных и немедикаментозных воздействий можно получить хорошие результаты в предотвращении прогрессирования и осложнений ПОН.

Ключевые слова: преждевременная овариальная недостаточность; бесплодие; овариальный резерв; аменорея; антимюллеров гормон.

PREMATURE OVARIAN FAILURE (LITERATURE REVIEW)

Petrov Yu. A., Blesmanovich A. E., Alekhina A. G.

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

SUMMARY

Premature ovarian failure is a serious problem for women, medicine and the state as a whole. It has been established that in case of premature ovarian failure the ovarian reserve is depleted, ovarian dysfunction develops in young women of reproductive age, which leads to infertility and estrogen deficiency. It was noted that the prevalence of premature ovarian failure is 1–2 %, and the frequency of occurrence increases with age. It has been proved that the causes of this condition can be chromosomal abnormalities, autoimmune processes, infections, chemo- and radiotherapy, surgical interventions on pelvic organs, but in most cases the etiology is unknown. Premature ovarian failure is characterized by amenorrhea, symptoms of estrogen deficiency, a sharp decrease in fertility right up to infertility. To assess the condition of the ovarian reserve, it is necessary to determine the concentration of anti-Mullarian hormone and inhibin B, and ultrasound is also used. It has been noted that ovarian biopsy has no advantages over non-invasive diagnostic methods and is not recommended for use in patients with premature ovarian failure. It has been established that the main direction in the treatment of premature ovarian failure is hormone replacement therapy. The timely administration of estrogens can prevent symptoms and development of hypoestrogenic complications. To solve problems with fertility to date, there are no drugs with proven efficacy, but spontaneous recovery of ovarian function and pregnancy cannot be ruled out. An important aspect is providing a woman with psychological support, an individual approach. It is shown that with the combination of medicamentous and non-medicamentous effects, it is possible to obtain good results in preventing the progression and complications of premature ovarian failure.

Key words: premature ovarian failure; infertility; ovarian reserve; amenorrhea; anti-Mullarian hormone.

Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) характеризуется прекращением функционирования яичников у женщин в возрасте до 40 лет. Проявлениями данного состояния являются аменорея, повышенная концентрация гонадотропных гормонов в крови, гипоестрогения и сопутствующие ей симптомы. Важным аспектом является наличие бесплодия, формирующегося за счет преждевременного истощения овариального резерва.

Распространенность преждевременной яичниковой недостаточности (ПЯН) составляет около 1–2 %, но необходимо отметить, что частота встречаемости увеличивается с возрастом: у женщин старше 30 лет ПЯН выявляется в 100 раз чаще, чем в возрасте до 20 лет, и в 10 раз чаще, чем в промежутке между 20 и 30 годами (1 % и 0,01 %, 0,1 % соответственно) [1].

Этиология ПОН по сей день является причиной споров ученых. Во всем мире проводится масса исследований, направленных на выявление факторов, которые могут приводить к преждевременному прекращению функции яичника. Наиболее часто (65 %) встречается идиопатическая форма. Немаловажная роль отводится изменениям генетического материала. Так, одной из причин, приводящих к ПЯН, является наличие дефектов в половой X-хромосоме. Аномалии в кариотипе выявляют обычно у небольшого числа женщин чаще в возрасте до 30 лет. Например, при синдроме Шерешевского-Тернера, характеризующемся наличием лишь одной X-хромосомы (кариотип 45 XO), половые клетки в первой половине внутриутробного развития закладываются в соответствии с нормой, однако в дальнейшем происходит их быстрая инволюция, и уже к рождению девочки наблюдается либо резко сниженное количество фолликулов в яичнике, либо полное их отсутствие.

Синдром Мартина-Белла (синдром ломкой X-хромосомы) характеризуется истончением концов X-хромосомы, возникающим вследствие значительного увеличения числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов цитозин-гуанин-гуанин, которые в норме должны повторяться не более 45 раз. При этом наблюдается нарушение функционирования гена FMR1, ответственного за формирование нейронных связей, а также за развитие и дифференцировку нервной системы в целом. При числе повторов, не превышающем 200, возникает премутация, что также является одной из причин преждевременной овариальной недостаточности [2].

Также ПЯН может развиваться вместе с рядом заболеваний, обусловленных моногенными мутациями в аутосомах, например, с галактоземией, имеющей аутосомно-рецессивный тип наследо-

вания и характеризующейся нарушением обмена галактозы и невозможностью ее преобразования в глюкозу. Преждевременная овариальная недостаточность сочетается с синдромом BPES 1 типа, проявляющимся блефарофимозом, птозом и эпикантус *inversus* и имеющим X-сцепленное доминантное наследование. При псевдогипопаратиреозе (болезнь Олбрайта) и лейкодистрофии также отмечена ПЯН. Установлено, что в качестве этиологического фактора ПОН могут выступать изолированные дефекты генов – например, мутация гена ингибина A (INH1), который избирательно ингибирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Уже давно обсуждается аутоиммунная природа преждевременной яичниковой недостаточности. Причем ПОН может быть как в виде изолированного заболевания, так и в составе аутоиммунных полиглангулярных синдромов (АПС). Ярким примером является АПС второго типа (синдром Шмидта), включающий поражение надпочечников, щитовидной железы, паращитовидных желез, гонад, сахарный диабет первого типа. Развитие данного синдрома связывают с наличием антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-B8, HLA-DW3, HLA-BW35) и дефицитом Т-супрессоров, что приводит к повышенной выработке антител. При развитии аутоиммунного оофорита развивается аутоагрессия к собственным тканям яичника, что в результате приводит к блокированию синтеза стероидов. Важно помнить, что ПЯН аутоиммунного генеза очень часто ассоциирована с поражением надпочечников (болезнь Аддисона). Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) является очень грозной, жизнеугрожающей патологией. У пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью примерно в 2 % случаев ХНН протекает бессимптомно, и при воздействии определенных триггерных факторов возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности, следовательно, крайне необходима своевременная диагностика данного состояния. ПОН аутоиммунного генеза может быть установлена при выявлении антиовариальных аутоантител.

Не исключена роль инфекционных агентов в развитии преждевременной яичниковой недостаточности. Доказано, что при вирусных инфекциях, особенно имеющих частые рецидивы, происходит активация клеточного звена иммунитета, увеличивается выработка антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA II) не только клетками иммунной системы, но и клетками эпителия яичника, что приводит к выработке антиовариальных антител. По результатам исследования Тиллашайховой М. Х. было выяснено, что женщин

с инфекционными процессами в репродуктивной системе, вызванными уреа- и микоплазмами, следует относить к группе риска по развитию преждевременной яичниковой недостаточности. Это обусловлено развитием хронического воспаления, имеющего аутоиммунную природу, в результате чего происходит повреждение ткани яичника и истощение фолликулярного аппарата [3]. Также имеются данные, что при перенесенном эпидемическом паротите с развитием оофорита возможно развитие ПЯН в дальнейшем.

Последствия оперативных вмешательств на органах малого таза представляют весомую проблему на сегодняшний день. Отмечено, что хирургическая агрессия может являться одной из причин развития ПОН. Результаты исследований по выявлению взаимосвязи гистерэктомии и ПЯН носят довольно противоречивый характер. Есть мнения, что при удалении матки нарушается функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, ускоряются инволюционные процессы в гонадах, снижается интенсивность кровоснабжения яичников за счет выключения ветви маточной артерии. Другая точка зрения говорит о том, что все влияния гистерэктомии на функцию яичников являются кратковременными, и через определенный срок происходит относительное ее восстановление. Однако было установлено, что удаление матки вместе с сальпингэктомией имеет более весомое негативное влияние на функционирование гонад в дальнейшем, чем изолированная гистерэктомия [4]. Исследование Сосновой Е. А. показало, что эмболизация маточных артерий, используемая в качестве метода лечения миомы матки, повышает риск развития преждевременной овариальной недостаточности [5].

В связи с тенденцией к росту злокачественных новообразований у лиц репродуктивного возраста не малозначительное место в развитии ПЯН и бесплодия занимает применение химио- и лучевой терапии. Ионизирующее излучение оказывает губительное действие на гонады, наиболее уязвимым является именно фолликулярный аппарат. Применение же алкилирующих препаратов, часто используемых при лечении лимфом, лимфолейкозов, наблюдающихся как раз в основном в популяции молодых людей и детей, нередко приводит к развитию преждевременной овариальной недостаточности в дальнейшем [6].

На сегодняшний день обсуждается роль нарушения функции митохондриального аппарата в генезе ПОН. Митохондрии намного больше связаны с репродуктивной системой, чем это может показаться на первый взгляд. Во-первых, наличие белка-транслокатора (TSPO), локализующегося преимущественно на внешней мембране митохон-

дрий, играет роль в синтезе стероидных гормонов. Данный протеин выполняет роль транспортного белка, участвующего в переносе холестерина. Также TSPO модулирует иммунный ответ и апоптоз. Во-вторых, митохондрии синтезируют универсальный источник энергии аденозинтрифосфат, который необходим в процессе созревания яйцеклетки. Показано, что снижение антиоксидантной защиты может иметь весомое значение в нарушении функции гонад. При дефиците антиоксидантов наблюдается увеличение количества повреждений в митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоте и рост концентрации активных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к нарушению функций митохондрий, вследствие этого повышается активность апоптотических процессов и увеличивается риск развития преждевременной овариальной недостаточности. При дисфункции митохондриального аппарата характерным является развитие окислительного стресса, при котором происходит повреждение многих клеток организма, а в настоящее время именно повышение уровня свободных радикалов считается основной причиной старения [7].

Клиническая картина ПЯН не является специфической. В большинстве случаев у женщин отмечается нормальное течение пубертатного периода с установлением регулярного менструального цикла. Начало преждевременной овариальной недостаточности может быть постепенным и проявляться в виде олигоменореи. Другой вариант – это манифестация данного состояния с аменореи. Большая часть клиники ПОН связана с гипоестрогенией. Женщина может предъявлять жалобы на сухость во влагалище, снижение либидо, прибавку массы тела, ухудшение состояния волос и ногтей, раздражительность, ночную потливость, повышение артериального давления и другое. Обычно пациентки обращаются к врачу по поводу внезапного прекращения или урежения менструаций и неудачных попыток забеременеть.

Важнейшим аспектом является то, что ПЯН развивается постепенно, то есть снижение овариального резерва происходит не одномоментно, следовательно, необходимо постараться выявить данную патологию еще на доклинической стадии, когда фертильность снижена в небольшой степени [8].

Условно можно выделить стадии или этапы развития проявлений преждевременной яичниковой недостаточности:

1. Скрытая форма (латентная) характеризуется сниженной фертильностью (определяется по снижению маркеров овариального резерва – антимюллерова гормона, ингибина В и других), нор-

мальным уровнем фолликулостимулирующего гормона. Менструальный цикл не нарушен.

2. Биохимическая форма также сопровождается снижением показателей овариального резерва, однако также может наблюдаться незначительное повышение ФСГ, снижение эстрадиола.

3. Клиническая форма (явная) характеризуется резко сниженной фертильностью, повышенными уровнями гонадотропных гормонов, снижением эстрадиола. Характерны олиго- или аменорея.

Диагностическими критериями для преждевременной овариальной недостаточности являются: отсутствие менструаций по меньшей мере в течение 4 месяцев; снижение уровня эстрадиола; повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (не менее чем при двукратном определении концентрации ФСГ с интервалом в 1 месяц) более 40 МЕ/л.

Диагностику ПЯН целесообразно проводить поэтапно. Для начала необходимо исключить иные заболевания и состояния, которые могут проявляться снижением репродуктивной функции и олиго- или аменореей (синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, аменорею, имеющую центральный генез). Для постановки диагноза преждевременной овариальной недостаточности нужно провести комплекс исследований, включающий в себя определение концентрации эстрадиола и гонадотропных гормонов, особенно важное значение имеет ФСГ. Для оценки овариального резерва используется ряд показателей, наиболее часто определяют количество антимюллера гормона. Данное вещество вырабатывается в гранулезных клетках фолликулов и отражает овариальный резерв. Концентрация ингибина В также может служить маркером фолликулярного запаса [9].

Также в качестве диагностического метода используют трансвагинальное ультразвуковое исследование, позволяющее оценить объем яичника, количество фолликулов. Использование биопсии как способа диагностики ПЯН является спорным вопросом. Её результаты указывают лишь на отсутствие или значительное уменьшение количества фолликулов в яичнике, что не имеет преимуществ перед неинвазивными методами. С целью подтверждения или исключения хромосомных аномалий, моноклональных мутаций, изолированных дефектов генов проводят молекулярно-генетические исследования.

Для определения аутоиммунной природы преждевременной овариальной недостаточности определяют антитела к ткани яичников. Важным аспектом является выявление сопутствующего поражения эндокринных органов. При выявлении

антител к надпочечникам необходимо исключить бессимптомно протекающую ХНН. Для этого используют скрининговый метод, заключающийся в определении уровня кортизола в сыворотке крови натощак в утренние часы. При концентрации гормона более 18 мкг/дл можно исключить недостаточность надпочечников, если же кортизол ниже 18 мкг/дл выполняют стимуляцию АКТГ (адренокортикотропный гормон) и в зависимости от результатов подтверждают или исключают ХНН.

Особенно хочется обратить внимание на отдаленные последствия ПОН. Связаны они в основном с преждевременным снижением концентрации эстрогенов. Установлено, что у женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью развивается нарушение функции эндотелия. Известно, что эстрогены увеличивают продукцию веществ, способствующих вазодилатации (NO, простагландин), ингибируют апоптоз эндотелиоцитов, блокируют кальциевые каналы, участвуют в регуляции миграции моноцитов и нейтрофилов, тем самым оказывая мощное антиатерогенное и вазопротективное действие. Следовательно, у женщин с ПЯН на фоне гипоестрогении повышен риск развития серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы в достаточно молодом возрасте [10].

Основным направлением в терапии преждевременной яичниковой недостаточности является заместительная гормональная терапия. При лечении необходимо подбирать такие дозы препаратов, при которых уровень гормона в крови будет максимально приближен к физиологической норме и будет компенсирован дефицит эстрогенов. Применяется эстрадиол перорально – 2 мг/сутки, также можно использовать трансдермальные формы препарата – 100 мкг/сутки. Отмечено, что эстрогены следует принимать вместе с прогестинами (каждый месяц в течение 12 дней), что позволяет добиться у женщины появления менструальноподобных реакций и тем самым профилактировать гиперпластические процессы в эндометрии.

Своевременно начатая заместительная терапия, поддержание здорового образа жизни, контроль веса, сбалансированное питание, оптимальная физическая активность, отказ от вредных привычек позволяет во много раз снизить риск развития таких грозных осложнений гипоестрогении, как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания.

Важным направлением терапии является решение репродуктивных проблем. На данный момент не существует эффективных средств, позволяющих восстановить фертильность при ПОН. Однако в небольшом проценте случаев наблюдается спонтанное восстановление функции яичников и возникает беременность. При ПЯН нередко ис-

пользуется забор донорской яйцеклетки, оплодотворение ее в лабораторных условиях и перенос в матку бесплодной женщины [11].

Женщины, которым поставлен диагноз ПЯН, находятся в состоянии безысходности, они не понимают, как им быть дальше, особенно тяжело ими воспринимается информация по поводу бесплодия. Поэтому очень важно найти индивидуальный подход к пациентке, объяснить суть ее заболевания, сделать акцент именно на положительном эффекте от терапии при ПОН, объяснить, что это для них не приговор и существуют пути решения проблемы [12]. В особых случаях необходима консультация психолога.

Преждевременная овариальная недостаточность на сегодняшний день является не до конца изученной патологией. Необходимо продолжать поиски методов терапии, которые позволят реализовать женщине свой репродуктивный потенциал и избежать грозных осложнений эстрогенного дефицита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубкова Е. А., Маринкин И. О., Соколова Т. М., Усова А. В. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на уровень антимюллерова гормона в патогенезе преждевременного истощения яичников. Медицина и образование в Сибири. 2014;3:75.
2. Чеботникова Т. В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов. Вестник репродуктивного здоровья. 2007;1:22–32. doi: 10.14341/brh2007122-32.
3. Тиллашайхова М. Х., Мухамедханова Ш. Т., Юлдашева Д. С., Ищенко И. В., Ахмедова Д. Р. Роль вирусной и микоплазменной инфекции в генезе синдрома истощенных яичников. Актуальная инфектология. 2015;3(8):59–61.
4. Петров И. А., Тихоновская О. А., Куприянова И. И., Окороков А. О., Логвинов С. В., Петрова М. С., Агаркова Л. А. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование). Акушерство, гинекология и репродукция. 2015;9(4):6–17. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.006-017.
5. Соснова Е. А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и её роль в формировании аутоиммунного оофорита. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016;3(2):81–87. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-81-87.
6. Волочаева М. В., Шмаков Р. Г., Демина Е. А. Влияние противоопухолевого лечения на репро-

дуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014;(7)2:114–121.

7. Позднякова А. А., Володина М. А., Рштуни С. Д., Марченко Л. А., Высоких М. Ю. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015;9(4):55–65. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-065.

8. Назаренко Т. А., Волков Н. И., Мишиева Н. Г., Соловьева Н. Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2005;1:36–39.

9. Денисенко М. В., Курцер М. А., Курило Л. Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(2):20–28. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28.

10. Игнатъева Р. Е., Густоварова Т. А., Иванян А. Н., Крюковский С. Б., Дмитриева Е. В. Влияние полиморфизмов T-786C и G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота на развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной недостаточности яичников. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017;16(2):83–87.

11. Игнатъева Р. Е., Густоварова Т. А., Бабич Е. Н., Крюковский А. С. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016;15(3):93–100.

12. Петров Ю. А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга; 2014.

REFERENCES

1. Dubkova E. A., Marinkin I. O., Sokolova T. M., Usova A. V. Influence of combined oral contraceptives on the hormone anti-mullerian level in pathogenesis of premature deterioration of ovaries. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2014;3:75. (In Russ).
2. Chebotnikova T. V. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov: mnenie ekspertov. Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya. 2007;1:22–32. doi: 10.14341/brh2007122-32. (In Russ).
3. Tillashaikhova M. Kh., Mukhamedkhanova Sh. T., Yuldasheva D. S., Ishchenko I. V., Akhmedova D. R. The role of viral and mycoplasma infection in the origin of primary ovarian failure. Aktual'naya infektologiya. 2015;3(8):59–61. (In Russ).
4. Petrov I. A., Tihonovskaja O. A., Kuprijanova I. I., Okorokov A. O., Logvinov S. V., Petrova M. S.,

Agarkova L. A. The mechanisms of secondary ovarian failure at operations on the pelvic organs (experimental study). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2015;9(4):6–17. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.006-017. (In Russ).

5. Sosnova E. A. Uterine artery embolization in uterine fibroids patients of reproductive age and its role in shaping of autoimmune oophoritis. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva*. 2016;3(2):81–87. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-81-87. (In Russ).

6. Volochayeva M. V., Shmakov R. G., Demina Ye. A. Influence of chemotherapy on reproductive system: methods of protection and preservation of ovarian function. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2014;(7)2:114–121. (In Russ).

7. Pozdnyakova A. A., Volodina M. A., Rshtuni S. J., Marchenko L. A., Vysokikh M. Yu. Mitochondrial dysfunction as possible cause of impaired follicular development and steroidogenesis in premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2015;9(4):55–65. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-065. (In Russ).

8. Nazarenko T. A., Volkov N. I., Mishieva N. G.,

Solov'eva N. G. Otsenka ovarial'nogo rezerva u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta i ego znachenie v prognozirovanii uspekha lecheniya besplodiya. *Zhurnal Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2005;1:36–39. (In Russ).

9. Denisenko M. V., Kurtser M. A., Kurilo L. F. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2016;17(2):20–28. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28. (In Russ).

10. Ignatieva R. E., Gustovarova T. A., Ivanyan A. N., Kryukovsky S. B., Dmitrieva E. V. Effect of the T-786C and G894T polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in the development of endothelial dysfunction with underlying premature ovarian failure. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. 2017;16(2):83–87. (In Russ).

11. Ignatieva R. E., Gustovarova T. A., Babich E. N., Krukovskiy A. S. Vascular endothelial dysfunction among women with premature ovarian failure. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. 2016;15(3):93–100. (In Russ).

12. Petrov Yu. A. *Sem'ya i zdorov'e*. M.: Meditsinskaya kniga; 2014. (In Russ).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕХНОЛОГИИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА МАТКИ

Рыжков В. В.¹, Хажбиев А. А.^{1,2}

¹Кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, ул. Мира, 310, Ставрополь, Россия;

²ГБУЗ Ставропольского края «Городская больница» г. Невинномыска, 357112, ул. Павлова, 5, Невинномысск, Россия;

Для корреспонденции: Хажбиев Астемир Андемирович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, e-mail: Mr.Khazhbiev@mail.ru

For correspondence: Astemir A. Khazhbiev, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of additional professional education, Stavropol State Medical University, e-mail: Mr.Khazhbiev@mail.ru

Information about authors:

Ryzhkov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-3782-6434>

Khazhbiev A. A., <http://orcid.org/0000-0002-4063-5479>

РЕЗЮМЕ

Акушерская ситуация и технология операции кесарева сечения влияет на характер репаративных процессов в области разреза матки. Публикация посвящена изучению проблемы выбора методики восстановления тканей нижнего сегмента матки при операции кесарева сечения для улучшения результатов операций. В работе представлен литературный обзор отечественной и зарубежной литературы, где отражена эффективность различных методов ушивания раны на матке при абдоминальном родоразрешении.

Приведенная работа позволит способствовать прогнозированию возможных осложнений после операции кесарева сечения, проводить дифференцированную их профилактику и увеличение количества вагинальных родов у женщин с рубцом на матке.

Ключевые слова: операция кесарево сечение; шов на матке; абдоминальное родоразрешение; рубец на матке; состоятельный рубец.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE TECHNOLOGY OF CESAREAN SECTION UNDER VARIOUS METHODS OF RECONSTRUCTION OF UTERINE SEGMENT TISSUES

Ryzhkov V. V.¹, Khazhbiev A. A.^{1,2}

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City hospital, Nevinnomyssk, Stavropol region, Russia

SUMMARY

Obstetric situation and cesarean section surgical technology affects the nature of reparative processes in the area of uterine incision. The publication is devoted to the study of the problem of choosing a method of tissue restoration of the lower uterine segment during cesarean section to improve the results of the operation. The paper presents a literary review of domestic and foreign literature, which reflects the effectiveness of various methods of suturing wounds on the uterus with caesarean section. The above work will help to predict possible complications after cesarean section, to carry out their differentiated prevention and increase the number of vaginal births in women with uterine scarring.

Key words: caesarean section; the seam on the uterus; abdominal delivery; uterine scar; strong scar.

В мировой практике абдоминальное родоразрешение за последние несколько лет имеет определенную тенденцию к увеличению – в перинатальных центрах и стационарах третьего уровня данный показатель увеличился до 40–50 % [1; 2]. Увеличение количества операций кесарева сечения привело к созданию серьезной проблемы – ведение беременности и родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке [3; 4].

Стоит отметить, что течение репаративных процессов, происходящих после абдоминального родоразрешения, которым сопутствует процесс

формирования рубца, усложняется несколькими факторами. Течение таких процессов зависит от изначального состояния беременной женщины, от морфоструктурных изменений в нижнем сегменте матки и от самой технологии проведения операции [5–7]. Поэтому актуальной темой является сравнительный анализ различных методов по восстановлению тканей в нижнем сегменте матки в ходе абдоминального родоразрешения.

В медицинской литературе указано, что хирургическое повреждение миометрия провоцирует неполноценность процесса пролиферации, а также

репарации миометрия, что, в свою очередь, приводит к созданию оптимальной среды, необходимой для размножения микроорганизмов [7]. Именно поэтому в современном акушерстве возникла необходимость искать различные методики, обеспечивающие такие условия, при которых будет происходить максимальная регенерация тканей в послеоперационной ране.

В процессе формирования полноценного рубца важным и решающим моментом является выбор техники операции, применяемой при восстановлении тканей нижнего сегмента матки. При этом нет каких-либо четких данных о том, что определенная техника разреза приведет к оптимальному восстановлению тканей в области рубца. Кроме того, такие указания отсутствуют как в национальном, так и в международном масштабе. Рандомизированные исследования, которые направлены на изучение методик зашивания матки при абдоминальном родоразрешении, были связаны с количеством и типом осложнений после операции. При этом не было учтено состояние рубца в период прегравидарной подготовки для следующей беременности [8].

Сегодня в медицинском сообществе ведутся острые дискуссии относительно техники операции кесарева сечения. Одни авторы утверждают, что зашивать рану нужно двухрядным швом [9–11], другие авторы считают, что однорядным [12; 13]. Также возникает вопрос о том, нужно ли прокалывать слизистую при наложении швов [14; 15]. Кроме того, нет единого мнения и в том, какой именно должен быть шов – непрерывный [7; 16] или в виде отдельных узловых швов [15; 17].

Еще в 80-х годах наиболее популярной и распространенной техникой операции абдоминального родоразрешения было наложение отдельных мышечно-мышечных швов в два ряда [15]. Для других авторов более гемостатичными стали мышечно-слизистые швы, которые используются при наложении первого ряда [14; 18]. Свои выводы они основывают на том, что при мышечно-мышечном шве в два ряда нарушается герметичность, так как узлы первого ряда расположены в соприкасающихся поверхностях разреза. При этом отсутствие швов на слизистой приводит к минимизации прочности шва в целом [18]. Еще одна методика подразумевала завязывание швов в первом ряду в сторону полости матки, причем шов захватывал все слои, а для второго ряда использовали кетгутовые швы П-образной формы [14].

Согласно исследованиям зарубежных авторов, двухрядный шов на матке увеличивает толщину рубца [19], в то же время отечественные исследования показывают, что многослойное восстановление мышечных тканей в нижнем сегменте матки

препятствует естественной инволюции шва [20]. Кроме того, на основе некоторых данных, однорядный шов значительно снижает время на оперативное вмешательство и сокращает интраоперационную кровопотерю [21].

В ходе наблюдений за послеоперационным периодом в области тканей нижнего сегмента матки было обнаружено, что после операций с однорядным швом частота воспалительных осложнений была в 1,5–2 раза меньше, чем в случаях с двухрядным швом [12; 13; 16].

В современных условиях считается эффективной техника операции, при которой выполняется непрерывный шов. На сегодняшний день наиболее часто применяют методику «скорняжного» (по Шмидену) слизисто-мышечного шва. Особенность данной методики заключается в том, что вкол иглы производится со стороны полости матки. В данном случае используют зашивание раны в один и в два ряда. Среди отечественных авторов есть мнение, что швы второго ряда необходимо накладывать в промежутках между швами первого ряда [11]. Второй ряд накладывают отдельными или непрерывными швами. Приверженцы методики непрерывного шва утверждают, что такая техника максимально проста и позволяет сократить временной промежуток на операцию. В то же время сохраняется герметичность шва, а активность воспалительных процессов снижается, что обеспечивает эффективный и быстрый процесс репарации [7; 11; 16].

В последнее время более широко используется техника хирургического восстановления раны в процессе абдоминального родоразрешения при помощи одного слоя шва на матке [12; 16]. Использование такого метода имеет свое основание: наложение швов с частой периодичностью провоцирует тканевую гипоксию, что влияет на функциональность клеток миометрия, а это, в свою очередь, не позволяет репаративным процессам протекать в нормальном режиме. Также использование двухслойной методики приводит к тому, что первый ряд шва погружен внутрь полости матки, соответственно, происходит ее сужение, а естественный отток лохий затрудняется. Таким образом, возникает среда, благоприятная для активации воспалительного процесса.

Чтобы избежать таких осложнений, некоторые авторы рекомендуют после проведения кесарева сечения зашивать рану мышечно-мышечным [22; 23] или слизисто-мышечным швом в один ряд при помощи рассасывающихся нитей на синтетической основе [7]. Основным предложением авторов является восстановление раны при помощи однорядного «обвивного» серозно-мышечного внутрислизистого шва [24].

При зашивании тканей в области нижнего сегмента матки достаточно часто применяют непрерывный шов, имеющий запирающий захлест, который препятствует расслаблению нити [23]. Но при этом считают, что такой шов провоцирует усиление ишемии, и в большей степени повреждаются ткани миометрия.

Был проведен анализ различных во временном промежутке результатов, связанных с восстановлением тканей в области нижнего сегмента матки при абдоминальном родоразрешении с помощью одного или двух слоев.

Kissetal D. (1994), исследуя патогистологические препараты матки, показал, что васкуляризация в области рубца при однослойном шве намного лучше, чем при многослойном. При этом автор наблюдал оптимальное соотношение мышечных и соединительнотканых волокон в этой зоне. Диапазон исследования приведен от 2-х до 7-и лет с момента операции.

Winkeretal V. M. (1992) в ходе многочисленных исследований клинического материала установил, что при однослойном шве послеоперационных осложнений намного меньше, васкуляризация рубца в данном случае происходила качественнее. В то же время гистеросальпингографическое исследование показало, что ушивание раны при помощи двух слоев приводит к появлению большего числа дефектов наполнения, хотя исследования Durnwald C., проводимые в 2003 году, показывают, что однослойное ушивание является причиной появления «окон» непосредственно в рубце.

Учитывая все вышеперечисленные факты, можно сказать, что основная стандартная методика восстановления раны на матке заключается в наложении однорядного и непрерывного шва, который позволит обеспечить хорошую регенерацию затронутых в процессе операции тканей и формирование полноценного рубца. При этом будут созданы оптимальные условия кровоснабжения матки [13; 25].

Вопрос о проведении перитонизации в процессе восстановления тканей в нижнем сегменте матки остается спорным. Так, установлено, что париетальная брюшина быстро восстанавливается в послеоперационном периоде даже без ушивания. В ходе лапароскопических исследований было выяснено, что незакрытый дефект париетальной брюшины восстанавливается спустя 48 часов, а для полноценного заживления достаточно 5 суток [26; 27]. Стоит отметить, что нормальная брюшина имеет свойство проявлять фибринолитическую активность, благодаря которой происходит процесс лизиса фибринозного экссудата, обеспечивающего склеивание краев серозной оболочки, подвергшейся рассечению. На основании таких данных, неко-

торые исследователи считают, что нет необходимости зашивания брюшины в процессе проведения операции кесарева сечения. Более того, проведение перитонизации замедляет репаративные процессы, так как шов является дополнительным фактором травматизации брюшины, также высока вероятность образования спаек. Причем развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений при отсутствии перитонизации по количеству не превышает те случаи, когда на брюшину были наложены швы [28]. Одновременно с этим есть подтвержденные результаты исследований, которые показывают, что при качественной перитонизации создаются оптимальные условия, способствующие заживлению и созданию полноценного рубца на матке. Кроме того, достигается основная цель рационального проведения хирургической операции – обеспечение возможности полной герметизации органа [27; 29; 30].

Учитывая все вышеперечисленное, можно говорить о том, что сегодня нет достаточно количества научной информации и фактов, которые доказывали бы, что использование конкретного метода приводит к улучшению регенерации тканей матки после операции кесарева сечения. Но, анализируя доступные источники в медицинской литературе, можно сформировать вывод о том, что существует достаточно большое количество методик, позволяющих добиться максимальной состоятельности рубца на матке. Главными условиями выбранной методики является его дифференциация относительно каждого случая и возможность обеспечения полной герметизации органа [27].

Также важными составляющими качественно-го исхода операции стоит назвать квалификацию хирурга, выбранную методику формирования шва и непосредственно шовный материал.

Снижение экономических затрат на фоне оптимального заживления раны на матке после кесарева сечения является наиболее перспективным направлением оперативного акушерства в современных условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

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;63(5):4–13.
2. Перцева Г. М., Борщева А. А., Иванова Н. Б., Герасюта Т. П., Мирошникова Э. М. Место операции кесарева сечения в современном акушерстве. VIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»;

- Июнь 25–27, 2014; Геленджик. Доступно по: http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_mdr14.pdf. Ссылка активна на 09.02.2018.
3. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Га-спарян Н. Д., Магилевская Е. В. Альтернативное родоразрешение беременных с оперированной маткой. Журнал акушерства и женских болезней. 2003;LI(1):20–25.
4. Flamm B. L., Goings J. R., Liu Y., Wolde-Tsadik G. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a prospective multicenter study. *Obstet. Gynecol.* 1994;83(6):927–932.
5. Баев О. Р. Современные тенденции развития техники операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 1997;2:3–7.
6. Чернуха Е. А. Кесарево сечение – настоящее и будущее. Акушерство и гинекология. 1997;5:22–28.
7. Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М. Кесарево сечение. М.: Триада-Х; 2004.
8. Bujold E. The optimal uterine closure technique during cesarean. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012;4(8):362–363.
9. Berghella V., Baxter J. K., Chauhan S. P. Evidence-based surgery for cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193(5):1607–1617.
10. Guise J. M., Hashima J., Osterweil P. Evidence-based vaginal birth after Cesarean section. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2005;19(1):117–130. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.10.015.
11. Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М., Бабичева Т. В., Филонов С. М. Результаты кесарева сечения в зависимости от методики наложения шва на матку и шовного материала. Акушерство и гинекология. 1997;4:18–21.
12. Chapman S. J., Owen J., Hauth J. C. One-versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1997;89(1):16–18.
13. Tucker J. M., Hauth J. C., Hodgkins P., Owen J., Winkler C. L. Trial of labor after a one- or two-layer closure of a low transverse uterine incision. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;168(2):545–546.
14. Персианинов Л. С. Оперативная гинекология. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицина; 1976.
15. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Баев О. Р., Рыбин М. В., Христофорова А. В. Модификация кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 1997;5:33–38.
16. Ананьев В. А. Результаты кесарева сечения при наложении однорядного и двухрядного шва на матку. Акушерство и гинекология. 2000;4:26–29.
17. Rodriguez A. I., Porter K. B., O'Brien W. F. Blunt versus sharp expansion of the uterine incision in low-segment transverse cesarean section. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171(4):1022–1025.
18. Ельцов-Стрелков В. И. О технике кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 1980;11:29–31.
19. Yasmin S., Sadaf J., Fatima N. Impact of methods for uterine incision closure on repeat caesarean section scar of lower uterine segment. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2011;21(9):522–526. doi: 09.2011/JCPSP.522526.
20. Буданов П. В., Чурганова А. А., Мусаев З. М., Асланов А. Г. Оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения – эффективность эхографии и инвазивных технологий. VII Международный конгресс по репродуктивной медицине; Январь 21–24, 2013; Москва. Доступно по: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf. Ссылка активна на 15.02.2018.
21. Dodd J. M., Anderson E. R., Gates S. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;(3):CD004732. doi: 10.1002/14651858.CD004732.pub2.
22. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н., Новикова Е. Г., Попов А. А., Чечнева М. А., Краснопольская К. В., Федоров А. А. Репродуктивные проблемы оперированной матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(1):78–81.
23. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. Акушерство и гинекология. 2013;12:28–33.
24. Гребенкин Б. Е., Заплатина В. С., Беда Ю. В. Возможности технической оптимизации кесарева сечения в улучшении перинатальных исходов. Проблемы репродуктивного здоровья и безопасного материнства. Пермский медицинский журнал. 2007;24(1–2):208–212.
25. Шляпников М. Е. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации гистероррафии при кесаревом сечении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004;3(2):14–19.
26. Серов В. Н., Шмаков Р. Г., Баев О. Р., Тютюник В. Л. Кесарево сечение: показания, методы обезболивания, хирургическая техника: клинические рекомендации. 2014. Доступно по: http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva_ccheniya_2014.pdf. Ссылка активна на 01.02.2018.
27. Рыжков В. В., Хажбиев А. А. Профилактика гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(2–2):190–197.
28. Орлова В. С., Калашникова И. В., Булгакова Е. В., Сухих Н. В. Современная практика операции кесарева сечения за рубежом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;23(18):12–18.
29. Тирская Ю. И., Баринев 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.

30. 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.

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 zhenskikh boleznei. 2014;63(5):4–13. (In Russ).

2. Pertseva G. M., Borshcheva A. A., Ivanova N. B., Gerasyuta T. P., Miroshnikova E. M. Mesto operatsii kesareva secheniya v sovremennom akusherstve. VII regional'nyi nauchnyi forum «Mat' i ditya»; Iyun' 25–27, 2014; Gelendzhik. Dostupno po: http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/tez_mdr14.pdf. Ssylka aktivna na 09.02.2018. (In Russ).

3. Krasnopolsky V. I., Logutova L. S., Gasparian N. D., Magilevskaia E. V. Alternative delivery of pregnant women with operated womb. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2003;LII(1):20–25. (In Russ).

4. Flamm B. L., Goings J. R., Liu Y., Wolde-Tsadiq G. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a prospective multicenter study. Obstet. Gynecol. 1994;83(6):927–932.

5. Baev O. R. Sovremennye tendentsii razvitiya tekhniki operatsii kesareva secheniya. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;2:3–7. (In Russ).

6. Chernukha E. A. Kesarevo sechenie – nastoyashchee i budushchee. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;5:22–28. (In Russ).

7. Kulakov V. I., Chernukha E. A., Komissarova L. M. Kesarevo sechenie. M.: Triada-Kh; 2004. (In Russ).

8. Bujold E. The optimal uterine closure technique during cesarean. N. Am. J. Med. Sci. 2012;4(8):362–363.

9. Berghella V., Baxter J. K., Chauhan S. P. Evidence-based surgery for cesarean delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005;193(5):1607–1617.

10. Guise J. M., Hashima J., Osterweil P. Evidence-based vaginal birth after Cesarean section. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2005;19(1):117–130. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.10.015.

11. Kulakov V. I., Chernukha E. A., Komissarova L. M., Babicheva T. V., Filonov S. M. Rezul'taty kesareva secheniya v zavisimosti ot metodiki nalozheniya shva na matku i shovnogo materiala. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;4:18–21. (In Russ).

12. Chapman S. J., Owen J., Hauth J. C. One-versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. Obstet. Gynecol. 1997;89(1):16–18.

13. Tucker J. M., Hauth J. C., Hodgkins P., Owen J., Winkler C. L. Trial of labor after a one- or two-layer closure of a low transverse uterine incision. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168(2):545–546.

14. Persianinov L. S. Operativnaya ginekologiya. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Meditsina; 1976. (In Russ).

15. Strizhakov A. N., Timokhina T. F., Baev O. R., Rybin M. V., Khristoforova A. V. Modifikatsiya kesareva secheniya. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;5:33–38. (In Russ).

16. Anan'ev V. A. Rezul'taty kesareva secheniya pri nalozhenii odnoryadnogo i dvukhryadnogo shva na matku. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;4:26–29. (In Russ).

17. Rodriguez A. I., Porter K. B., O'Brien W. F. Blunt versus sharp expansion of the uterine incision in low-segment transverse cesarean section. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994;171(4):1022–1025.

18. El'tsov-Strelkov V. I. O tekhnike kesareva secheniya. Akusherstvo i ginekologiya. 1980;11:29–31. (In Russ).

19. Yasmin S., Sadaf J., Fatima N. Impact of methods for uterine incision closure on repeat caesarean section scar of lower uterine segment. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2011;21(9):522–526. doi: 09.2011/JCSP522526.

20. Budanov P. V., Churganova A. A., Musaev Z. M., Aslanov A. G. Otsenka sostoyaniya rubtsa na matke posle kesareva secheniya – effektivnost' ekhografii i invazivnykh tekhnologii. VII Mezhdunarodnyi kongress po reproduktivnoi meditsine; Yanvar' 21–24, 2013; Moskva. Dostupno po: http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf. Ssylka aktivna na 15.02.2018. (In Russ).

21. Dodd J. M., Anderson E. R., Gates S. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2008;(3):CD004732. doi: 10.1002/14651858.CD004732.pub2.

22. Krasnopolsky V. I., Logutova L. S., Buyanova S. N., Novikova E. G., Popov A. A., Chechneva M. A., Krasnopolskaya K. V., Fedorov A. A. Reproductive problems of the operated uterus. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2013;13(1):78–81. (In Russ).

23. Krasnopolsky V. I., Logutova L. S., Buyanova S. N. Inconsistent uterine scar after cesarean section: causes of formation and treatment policy. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;12:28–33. (In Russ).

24. Grebenkin B. E., Zaplatina V. S., Beda Yu. V. Vozmozhnosti tekhnicheskoi optimizatsii kesareva secheniya v uluchshenii perinatal'nykh iskhodov. Problemy reproduktivnogo zdorov'ya i bezopasnogo

materinstva. Permskii meditsinskii zhurnal. 2007;24(1–2):208–212. (In Russ).

25. Shlyapnikov M. E. Clinical-trial substantiation of optimizing hysterorrhaphy in cesarean section. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004;3(2):14–19. (In Russ).

26. Serov V. N., Shmakov R. G., Baev O. R., Tyutyunnik V. L. Kesarevo sechenie: pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika: klinicheskie rekomendatsii. 2014. Dostupno po: http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/kesareva_cecheniya_2014.pdf. Ssylka aktivna na 01.02.2018. (In Russ).

27. Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A. Prevention of purulent-septic complications after cesarean section. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2017;20(2–2):190–197. (In Russ).

28. Orlova V. S., Kalashnikova I. V., Bulgakova E.

V., Sukhih N. V. The contemporary practice of cesarean section abroad. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2013;23(18):12–18. (In Russ).

29. 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. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2013;11(1):162–165. (In Russ).

30. Ryzhkov V. V., Derevyanko T. I., Antashjan G. G., Koltunov E. N., Kontlokoval O. R., Ryzhkova E. V., Al'mova I. K. Clinico-morphological aspects of acute inflammatory diseases of uterus and adnexa. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2016;19(2):131–135. (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^{1/8}. Усл.-печ. л. 25,58.
Тираж 200 экз. Заказ № 20.

Отпечатано с готового оригинал-макета заказчика
в типографии издательства ИП Корниенко А.А.
295053, г. Симферополь, ул. М. Залки, 7-А, 70
тел. +7(978)770-72-88, russ001@list.ru

Языки издания: русский, английский, украинский.
Сфера распространения – общегосударственная.
Internet: <http://www.ma.cfuv.ru>